N° D'ORDRE :

THÈSES

PRÉSENTÉES A

la Faculté des Sciences de l'Université d'Aix-Marseille

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES

PAR

Jean TUSQUES

DOCTEUR EN MÉDECINE,
LICENCIÉ ÈS SCIENCES,
EX-ASSISTANT D'HISTOLOGIE ET EX-CHEF DE CLINIQUE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS,
MÉDECIN-CHEF A L'HÔPITAL PSYCHIATRIQUE D'AIX-EN-PROVENCE.

1re Thèse : **Recherches histologiques sur le sympathique terminal : L'innervation des mélanocytes.**

2me Thèse : **Propositions données par la Faculté**

Soutenues le 12 Juin 1943, devant la Commission d'examen

MM. G. CORROY, Doyen, *Président.*
M. KOLLMANN,
J. ROCHE,
G. PETIT,
} *Examinateurs.*

LONS-LE-SAUNIER
IMPRIMERIE MAURICE DECLUME

1 9 4 9

FACULTE DES SCIENCES D'AIX-MARSEILLE

Nom du Candidat : **TUSQUES**

Prénom : **Jean**

Date de la soutenance : 12 Juin 1943.

Numéro d'ordre : 25

TUSQUES (Jean).

Recherches histologiques sur le sympathique terminal : l'innervation des mélanocytes. — *Lons-le-Saunier, imp. M. Declume,* 1949. In-8°, 58 p., 6 fig., 6 pl.h.t.

(*Thèse, sc. nat., Aix-Marseille, 1943, n° 25*).

TUSQUES (Jean).

Recherches histologiques sur le sympathique terminal : l'innervation des mélanocytes. — *Lons-le-Saunier, imp. M. Declume,* 1949. In-8°, 58 p., 6 fig., 6 pl.h.t.

(*Thèse, sc. nat., Aix-Marseille, 1943, n° 25*).

TUSQUES (Jean).

Recherches histologiques sur le sympathique terminal : l'innervation des mélanocytes. — *Lons-le-Saunier, imp. M. Declume,* 1949. In-8°, 58 p., 6 fig., 6 pl.h.t.

(*Thèse, sc. nat., Aix-Marseille, 1943, n° 25*).

TUSQUES (Jean).

Recherches histologiques sur le sympathique terminal : l'innervation des mélanocytes. — *Lons-le-Saunier, imp. M. Declume,* 1949. In-8°, 58 p., 6 fig., 6 pl.h.t.

(*Thèse, sc. nat., Aix-Marseille, 1943, n° 25*).

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

UNIVERSITÉ D'AIX-MARSEILLE

FACULTÉ DES SCIENCES DE MARSEILLE

Mort au Champ d'Honneur :
M. Fr. MARTY,
Maître de Conférences de Mathématiques
(14 juin 1940)

Doyen et Professeur honoraire :
M. MARCHAUD

Professeurs honoraires :
MM. M. CAULLERY, Ch. FABRY, E. FABRY, J. PERES,
L. HOULLEVIGUE, J. COTTE, E. DECROCK.

Doyen : M. G. CORROY ; **Assesseur :** M. A. TIAN ;
Secrétaire : M. A. CASTELLA

Professeurs :

MM.	
H. BUISSON	Physique générale
P. SEVE	Physique industrielle
A. TIAN	Chimie générale
M. KOLLMANN	Zoologie générale
H. BIERRY	Physiologie
J. BOSLER	Astronomie
E. TRAYNARD	Calcul différentiel et intégral
L. MARGAILLAN	Chimie industrielle.
G. CORROY	Géologie et Minéralogie.
P. CHOUX	Botanique générale
E. RAYMOND	Chimie P. C. B.
R. THIRY	Mécanique rationnelle et Mécanique des fluides
G. PETIT	Biologie animale.
H. PRAT	Biologie végétale.

Maîtres de Conférences :

MM.	
C. JAUSSERAN	Physique P. C. B.
ROGER (1)	Mathématiques.
L. SACKMANN	Mécanique des fluides
P. DESNUELLE	Chimie biologique et Corps gras

Chargés de Conférences :

MM.	
C^{t} J. ROUCH	Océanographie
J. ROCHE	Chimie biologique
G. DENIZOT	Géographie physique et Géologie appliquée
E. CALVET	Chimie
J. TIMON-DAVID	Zoologie agricole
A. FAVRE	Mécanique des fluides.
G. MALCUIT	Botanique appliquée

Maîtres de Conférences honoraires :
MM. E. MEISSONNIER, L. LAURENT, H. BIMAR.

(1) *Prisonnier de guerre. Suppléé par M. E. BLANC*

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547003_0087

RECHERCHES HISTOLOGIQUES SUR LE SYMPATHIQUE TERMINAL : L'INNERVATION DES MÉLANOCYTES,

par Jean TUSQUES.

Avec 6 schémas et 28 microphotographies hors texte.

SOMMAIRE.

Pages.

INTRODUCTION 7

PREMIÈRE PARTIE. — Historique 9

I. Les relations fonctionnelles entre les mélanocytes et le système nerveux 9

1° Motilité des mélanocytes 9

2° Preuves physiologiques de l'innervation des mélanocytes 10

3° Migration des mélanocytes et système nerveux. 11

4° Dessin pigmentaire et système nerveux..... 11

5° Mélanogénèse et système nerveux 11

II. Les travaux histologiques sur l'innervation des mélanocytes 11

III. Le problème général du sympathique terminal. La notion d'appareil terminal. Les conceptions d'ensemble 15

DEUXIÈME PARTIE. — Recherches d'Histologie descriptive..... 25

I. Méthode, matériel, technique (Résumé) 25

II. Etude de tout le système nerveux de la nageoire des têtards examinée « in toto » 27

III. Histogénèse (Résumé) 34

IV. Etude critique du réseau décrit 34

V. Signification générale des structures étudiées, confrontation du réseau et du sympathique terminal ici décrits avec les réseaux déjà décrits et les théories émises sur la terminaison du sympathique..... 36

TROISIÈME PARTIE. — Recherches expérimentales 39

I. Première série d'expériences (Etude des nageoires en régénération) 40

II. Deuxième série d'expériences (Etude des portions de nageoire isolées) 41

QUATRIÈME PARTIE. — Confrontation des résultats de ces recherches et de quelques données de biologie pigmentaire et de biologie neuro-végétative. Confirmations et hypothèses.... 43

I. Système nerveux et mélanocytes 43

II. Système nerveux et réactions hormonales..... 45

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS 47

BIBLIOGRAPHIE 50

PLANCHES (MICROPHOTOS) ..... Hors Texte

INTRODUCTION.

En dépit d'un très grand nombre de travaux physiologiques et histologiques, le mode de terminaison périphérique du système nerveux sympathique n'est pas encore connu avec précision. Le « sympathique terminal » reste l'objet d'hypothèses diverses et contradictoires. Les biologistes ont longtemps appliqué les principes fondamentaux du « neuronisme » imposé par le génie de Ramon y Cajal et l'on a raisonné sur le sympathique comme on avait l'habitude de raisonner sur le système nerveux cérébro-spinal, à terminaisons assez simples. Mais si, malgré des critiques qui n'ont pas cessé de se manifester depuis les premières publications de Cajal jusqu'à nos jours, le schéma neuroniste, solidement fondé sur de nets aspects histologiques, a pu survivre aux progrès de l'histologie et de la physiologie du système nerveux de la vie de relation, ce schéma s'est révélé inadéquat à représenter les dispositifs qu'impliquent des connaissances nouvelles sur l'histologie (entrevue) et la physiologie du système nerveux végétatif. D'autant plus que les travaux histologiques n'ont jamais pu apporter, en matière de sympathique terminal, d'images assez nettes pour confirmer incontestablement la conception classique. Malheureusement ces travaux n'ont pas pu parvenir à substituer une autre conception d'ensemble à cette conception classique. Les phénomènes de dégénérescence, si démonstratifs dans le système cérébro-spinal, ne sont pas du tout probants dans le sympathique, surtout au-delà des ganglions. Et l'énervation totale des viscères ne supprime pas toute coordination du type sympathique, ni les réactions pharmacologiques sympathicomimétiques et sympathicolytiques.

La notion de transmission chimique de l'influx nerveux qui tend à se substituer de plus en plus à l'ancienne notion de transmission physique, par contact, d'un neurone à une cellule effectrice donnée, comporte obligatoirement la nécessité de reviser nos habituelles conceptions si liées aux schémas classiques : on ne comprend pas bien, en effet, comment des terminaisons fibrillaires peuvent sécréter une neurohumeur avec leur cytoplasme si étroitement spécialisé dans des fonctions de conduction. D'où la notion de synapse, créée par Sherrington : organe plus ou moins fictif, ne répondant guère à une formation histologique réelle et constituant plutôt une abstraction qu'une structure concrète.

Je crois que c'est aux méthodes histologiques qu'il incombe de débrouiller l'essentiel de la structure du sympathique à sa terminaison. Certes, devant l'imprécision des données histologiques actuellement acquises, certains physiologistes sont allés jusqu'à négliger complètement toute notion histologique et même, comme Bacq (1934) à

nier l'intérêt de savoir si une fibre nerveuse se termine ou non dans la cellule effectrice ou dans son voisinage. Il me semble au contraire que bien des hypothèses ou des théories physiologiques ou pharmacodynamiques gagneraient à s'étayer sur des bases morphologiques bien établies.

J'ai pensé que la confusion des données actuelles sur le sympathique terminal provenait peut-être, en partie, de ce qu'il était généralement étudié dans des régions trop complexes ou très difficilement observables. Aussi ai-je essayé de tenter une investigation plus aisée du sympathique terminal en m'adressant à un matériel qui présente, avec des conditions d'observation particulièrement favorables, une seule catégorie de cellules effectrices des actions sympathiques : les mélanocytes, en dehors, bien entendu des inévitables vaisseaux capillaires. Ce matériel est représenté par les nageoires de têtards de Batraciens. On pourra peut-être trouver étrange qu'un projet d'éclaircissement du mode de terminaison du sympathique se centrât sur l'étude de l'innervation des mélanocytes, innervation histologiquement des plus discutées parmi les innervations sympathiques. En réalité, les mélanocytes des nageoires de têtards me paraissent au contraire constituer un objet de choix, comme je le préciserai au cours de cet exposé, quand ce ne serait que parce qu'ils représentent des cellules souvent isolées, dans un milieu n'offrant ni cellules glandulaires ni cellules musculaires susceptibles de compliquer l'analyse et de brouiller les destinations nerveuses observées.

Ces recherches apportent donc une contribution histologique au problème du sympathique terminal abordé par l'étude de l'innervation des mélanocytes dans la nageoire des têtards de Batraciens. Matériel limité certes, mais qui permet, comme je m'efforcerai de le montrer, une étude totale et directe de l'innervation et conduit ainsi à dégager des dispositifs dont la signification générale doit être envisagée. En tous cas, il est à prévoir que les résultats acquis, dans des conditions particulièrement démonstratives, doivent constituer une base qui pourra servir à l'analyse des dispositifs plus difficiles à débrouiller ailleurs. La seule étude de ce matériel permet en outre, par la comparaison avec les faits physiologiques connus, de préciser ou de contrôler certaines données, de poser des hypothèses de travail concrètes, et, d'une façon générale, de serrer d'un peu plus près la réalité en des problèmes intéressants non seulement la biologie pigmentaire, mais encore, plus généralement, la biologie neuro-végétative.

PREMIÈRE PARTIE.

HISTORIQUE.

Avant d'exposer mes recherches, je crois utile de les situer en rappelant brièvement comment s'est constituée la notion de motilité des mélanocytes et de leur soumission au sympathique, puis les recherches histologiques antérieures sur l'innervation des mélanocytes ; je rapporterai enfin succinctement les principales conceptions actuelles des relations entre le sympathique et les cellules qu'il innerve, en général.

I. Les relations fonctionnelles entre les mélanocytes et le système nerveux.

1° Motilité des mélanocytes.

Dès le début des recherches sur les mélanocytes (1) des Vertébrés, on s'est demandé si les mouvements pigmentaires observés étaient le fait d'un simple étalement du pigment au sein des cellules pigmentaires ou, au contraire, le résultat d'une mobilisation du chromatocyte dans son ensemble.

Pour Harless (1854), Lister (1857), Biedermann (1892), Gaupp (1896-1904), Schmidt (1920), Millot (1923), Herrick (1933), le chromatocyte est une cellule fixe : seuls les mouvements pigmentaires intra-cellulaires provoquent les modifications chromatiques macroscopiquement perceptibles.

Franz (1935), tout en admettant la fixité des mélanocytes chez les Téléostéens adultes, constate leur mobilité chez l'embryon.

Cependant Virchow (1854), von Wittich (1854), Hering et Hoyer (1869), Vulpian (1875), Pouchet (1876), Leydig (1876), Bimmermann (1878), Ehrmann (1881) (1892), Carnot (1896), Negre (1906), Golovine (1907), Fischel (1907), défendent la théorie du déplacement des mé-

(1) J'emploie le terme moderne « mélanocyte » (cellule contenant de la mélanine qu'elle a elle-même élaborée) pour simplifier, quoiqu'il ne se trouve pas dans la littérature ancienne.

lanocytes. Après les travaux de Hoocker (1913), Koltzoff (1928), Verne et Vilter (1935), Vilter (1932) (1939), il est bien établi que les mélanocytes sont mobiles et que leurs chargements de forme consistent en contractions, rétractions, étalements, voire déplacements tout à fait analogues aux mouvements amiboïdes.

2° Preuves physiologiques de l'innervation des mélanocytes.

La notion d'une mobilité propre du mélanocyte a pu amener des difficultés à concevoir une innervation.

Pourtant, les modifications de couleur adaptatives au milieu extérieur orientent vers l'hypothèse d'un réflexe dont on connaît facilement la composante centripète (voies optiques) mais dont la portion centrifuge reste à préciser. De très nombreuses expériences d'excitation faradique des nerfs périphériques devaient établir définitivement l'influence du système nerveux sur les mélanocytes. Les expériences d'excitation faradique de von Wittich (1854), Vulpian (1875), Bimmermann (1878), Carnot (1896), Fuchs (1906), Kahn et Lieben (1907), Sollaud (1908), Kœnigs (1915) prouvent le rôle mélanoconstricteur du système nerveux et établissent la nature sympathique des fibres mélanoconstrictrices.

Des sections nerveuses entraînant le noircissement chez les Batraciens et les Poissons par étalement des mélanocytes confirment, entre les mains de Lister (1857), Vulpian (1875), Bimmermann (1878), Carnot (1896), Kœnigs (1915), Policard (1936), Vilter (1936) l'influence constrictrice du système nerveux sur les mélanocytes, l'existence d'un tonus nerveux sympathique des mélanocytes. Carnot (1896), Sollaud (1908), Kahn (1922), Parker (1934) supposent même l'existence d'une double innervation : nerfs constricteurs et nerfs dilatateurs. Cependant il est bien établi actuellement (Cf. Vilter 1939 a) qu'à l'action mélanoconstrictrice du système nerveux s'oppose l'action mélanodilatatrice de l'hormone hypophysaire mélanotrope.

Les ablations de ganglions sympathiques et les sections de rami communicantes précisent avec Vulpian (1875), Karasek (1933), la nature sympathique du contrôle nerveux des mélanocytes.

Les mesures chronaxiques de Kœnigs (1915) et de L. et M. Lapicque (1924) aboutissent à la distinction des fibres vaso-motrices et des fibres mélanoconstrictrices.

Enfin, plus récemment, les études pharmacologiques de Barbour et Spaeth (1917), Parker (1932), (1933), (1934), (1936), Leszczynski (1933), Vilter (1933 a et b), Bacq (1934), Veil (1933) etc..., en établissant que les sympathicomimétiques (adrénaline) provoquent la contraction des mélanocytes tandis que les sympathicolytiques (tartrate d'ergotamine) produisent leur étalement concordent avec les expériences d'excitation électrique et confirment l'existence d'une action tonique nerveuse sympathique sur le système mélanique.

Spaeth (1916) va jusqu'à assimiler le chromatocyte à une cellule musculaire lisse, dans ses rapports avec le système nerveux.

3° Migration des mélanocytes et système nerveux.

Non seulement les mouvements de contraction mais encore les mouvements de migration des mélanocytes, mouvements dont la réalité, longtemps niée, paraît actuellement démontrée chez l'Axolotl par Vilter (1932), chez les Oiseaux par Champy et Demay (1933) et par Vilter (1935) sont influencés par le système nerveux qui les inhibe (Vilter 1939). Gilson (1926) avait déjà montré que chez les Poissons, l'amiboïsme des mélanocytes embryonnaires cesse au moment de l'entrée en fonction de l'appareil mélanoconstricteur sympathique.

4° Dessin pigmentaire et système nerveux.

L'influence du système nerveux sur la répartition des mélanocytes, sur le dessin pigmentaire est envisagé par van Rynberk (1906), précisée par Murisier (1920-21) chez la Truite et surtout par Vilter (1939) chez l'Axolotl.

5° Mélanogénèse et système nerveux.

Enfin, Murisier (1920-21) chez la Truite et Vilter (1939 a) chez l'Axolotl découvrent une influence inhibitrice du système nerveux sur la mélanogénèse, fait important puisqu'il amène à considérer l'influence directe du système nerveux sur le métabolisme cellulaire (Vilter). Mais aucun éclaircissement n'est apporté sur le mode d'action du système nerveux dans l'inhibition qu'il exerce sur la mélanogénèse.

On voit l'importance des relations dont l'expérimentation a pu établir l'existence entre les mélanocytes et le système nerveux. Pour préciser ces relations, comprendre comment elles s'exercent, il serait nécessaire d'avoir une claire connaissance des rapports anatomiques entre système nerveux et mélanocytes. Mais la rareté et la confusion des données histologiques sur ce point sont remarquables, par opposition à la richesse et à la netteté des documents physiologiques.

II. Les travaux histologiques sur l'innervation des mélanocytes.

Leydig (1872, 1875, 1876) le premier, à ma connaissance, a cherché à déterminer les relations histologiques entre les mélanocytes et le système nerveux. Sa méthode a consisté à isoler par macération, chez *Lacerta* et chez des Serpents, la couche pigmentaire cutanée, sous forme d'une mince pellicule. Examinée dans ces conditions, la couche pigmentaire présenta à Leydig « un magnifique réseau nerveux formant des mailles polygonales » et dont les carrefours rayonnaient des fibres nerveuses dont une partie se dirigeait vers la périphérie tandis que l'autre partie s'unissait aux mélanocytes. Il semble qu'on ne puisse rien retenir de cette description peu nette, tracée sans au-

cune critique et surtout tirée d'un matériel préparé dans les plus mauvaises conditions.

Ehrmann (1881) et Lode (1890) auraient vu également avec des imprégnations au chlorure d'or une continuité entre des fibres nerveuses, dont ils ne décrivent ni l'origine ni le trajet avec précision, et les cellules pigmentaires, chez les Grenouilles et les Poissons.

Ballowitz (1893) étudia des fragments de peau de divers Poissons (brochet, perche, hareng, anguilles, gardon, etc...) traités par la méthode de Golgi. Il décrivit une innervation des mélanocytes : vers chaque mélanocyte s'approchent une ou plusieurs fibres nerveuses (parfois un très grand nombre) tantôt fines, tantôt assez grosses. Aux environs de la cellule pigmentaire, chacune de ces branches se résoud en une immense quantité de minces fibrilles qui forment un écheveau inanalysable. Cependant, Ballowitz a pu distinguer, sur des préparations insuffisamment imprégnées et par là même plus lisibles, que certaines de ces fibrilles s'approchent du mélanocyte et se ramifient en des filaments variqueux tant sur la surface extérieure que sur la surface interne de ce mélanocyte. Cependant, la majorité des fibres imprégnées se dirigent vers la périphérie et forment un réseau dont les terminaisons nerveuses atteignent les papilles cutanées ou se terminent entre les cellules épithéliales. Parfois, Ballowitz a vu des fibres nerveuses s'échapper de la masse des fibrilles périmélanocytaires pour se diriger vers l'épiderme. Ainsi, d'après Ballowitz, les mélanocytes seraient innervés par deux plaques de terminaisons nerveuses variqueuses, externe et interne, réunies entre elles par des ramifications qui traversent le mélanocyte (par des orifices nettement découpés, précise-t-il) ; ces terminaisons seraient celles de nerfs moteurs des mélanocytes mélangés aux nerfs sensitifs qui s'arborisent dans l'épiderme.

Eberth et Bunge (1895) ont confimé cette description, dans ses grandes lignes, mais ils ont constaté que les terminaisons variqueuses de Ballowitz s'observent autant entre les mélanocytes qu'à leur contact ; ces auteurs n'ont pas retrouvé de fibres nerveuses qui traversent le corps des mélanocytes, ni les pertuis correspondants. En conséquence, Eberth et Bunge émettent un doute sur la valeur de « terminaisons des mélanophores » des filaments variqueux observés au contact des mélanocytes.

On est frappé, dans les travaux de Ballowitz et d'Eberth et Bunge de l'insuffisance technique, entraînant de très mauvaises conditions d'observation et une quasi-impossibilité d'analyser les éléments mis en évidence. On a l'impression que ces auteurs se sont contentés d'imprégnations assez difficiles à interpréter, mêlées d'artefacts, de précipités et qu'ils n'ont pas très bien situé les formations imprégnées par rapport à l'ensemble du système nerveux et par rapport aux différents plans des téguments étudiés. On ne trouve pas non plus, dans leurs publications de critique des images obtenues.

Avec Golovine (1907) apparaît la première étude critique. Golovine s'adresse, pour vérifier les rapports neuro-mélanocytaires à la peau de la Perche et utilise concurremment : la méthode au chlorure d'or, de Ranvier, la méthode d'imprégnation à l'argent de Golgi modifiée par

Cajal et la coloration au bleu de méthylène d'Ehrlich. Les méthodes d'imprégnation connues à cette époque donnent à Golovine les mêmes résultats essentiels qu'à Ballowitz et à Eberth et Bunge. Mais Golovine accuse ces méthodes d'être génératrices d'artefacts et notamment de présenter comme des terminaisons, des arrêts fortuits de la réduction métallique. Avec la coloration vitale au bleu de méthylène, Golovine constate dans la peau de la Perche un réseau nerveux qu'il n'analyse pas. « Bien que les préparations au bleu de méthylène » dit-il, « contrairement à ce qui s'obtient avec l'imprégnation, donnent des images parfaitement nettes et distinctes, néanmoins, vu la grande quantité de fibrilles nerveuses entourant les mélanophores, leur étude présente un travail assez compliqué et minutieux ». En ce qui concerne la distribution des terminaisons nerveuse sur les mélanocytes, Golovine arrive à des conclusions opposées à celles de Ballowitz et de Eberth et Bunge : « Il est tout à fait évident que les terminaisons nerveuses que ces auteurs ont vues et dessinées d'après les préparations insuffisamment colorées ne présentent que des fibrilles variqueuses insuffisamment teintées. Les appareils terminaux qu'ils ont présentés dans leurs figures sont des épaississements variqueux en partie déformés par le précipité d'argent. Eberth et Bunge ont avec raison considéré comme suspectes ces terminaisons nerveuses, et fort justement les ont indiquées dans leurs figures avec un point d'interrogation ». Et Golovine conclut que les fibrilles nerveuses mises en évidence par les méthodes à l'argent, tant par ses prédécesseurs que par lui-même représentent les mêmes fibres sensitives cutanées que celles qui se trouvent entre les cellules pigmentaires et que : « De cette façon, les mélanophores n'ont aucun lien anatomique avec les terminaisons nerveuses, et par conséquent sont des formations tout à fait indépendantes du système nerveux ».

En 1936, Collin dans une note à la Société de Biologie rend compte de ses observations faites sur la queue de têtard de *Rana temporaria* colorée par la méthode d'Ehrlich au bleu de méthylène. Collin conclut : « On n'observe pas d'arborisations nerveuses terminales aboutissant à des cellules pigmentaires. Mais on saisit de nombreuses images où, sur le trajet d'un faisceau ondulé de fibres amyéliniques, une série de mélanocytes prend contact avec les conducteurs nerveux. Tantôt ce sont deux ou trois expansions d'un mélanocyte qui s'implantent sur deux ou trois fibrilles différentes d'un même faisceau, tantôt le corps cellulaire incurvé en tuile creuse, se moule sur le faisceau nerveux. On s'est assuré du contact neuro-pigmentaire, par l'emploi d'objectifs convenables et du dispositif stéréoscopique ». Collin voit dans cette disposition une articulation ou synapse d'un type spécial qu'il propose d'appeler « type transitif » et qu'il compare à l'articulation, dans la couche moléculaire du cervelet, entre les fibres parallèles et les dentrites des neurones de Purkinje. Collin ajoute que tous les mélanocytes ne sont pas innervés. Aucune figure n'est publiée, mais, comme je le préciserai au cours de mes descriptions, grâce aux images que j'ai pu étudier sur le même matériel, j'ai pu établir que les relations entre fibres et mélanocytes indiquées

par Collin, sont de simple voisinage et que ces fibres sont en réalité des fibres sensitives.

J'ai publié en 1939 une image qui m'avait paru démonstrative de l'innervation directe des mélanocytes par terminaison d'une fibre nerveuse à l'intérieur même d'un mélanocyte (fig. 6). Il s'agissait d'une erreur, comparable à celles de mes prédécesseurs lointains : interruption fortuite de l'imprégnation, comme j'y reviendrai au cours de l'exposé de mes recherches.

Dreyfuss (1937) fait allusion à une inervation directe des mélanocytes de la queue de têtard d'*Alytes obstetricans* et des chromatocytes des plumes d'Oiseaux : les mélanocytes de la queue des têtards d'Alytes seraient innervées par des fibres dont Dreyfuss ne précise pas la terminaison et qui proviendraient soit du « réseau musculaire » (?) soit d'un réseau vasculaire ; la figure publiée est un *dessin* de coupe de queue de têtard imprégnée à l'argent où sont représentées sous forme de traits, quelques fibres dont deux paraissent s'arrêter au contact d'un mélanocyte, brusquement. En ce qui concerne l'innervation des chromatocytes de la plume, Dreyfuss montre un *dessin* de coupe de bulbe dans laquelle quelques fibres sont représentées au voisinage de chromatophores. Ces fibres, pour Dreyfuss, seraient les prolongements de neurones intra-bulbaires. Aucune précision et aucune analyse ne sont données, si bien que ces descriptions ne sauraient entraîner la conviction.

Dans sa thèse de 1939, Stutinsky cite des descriptions d'innervation de mélanocytes par Szczeny (1867) chez les Poissons, Hulanicka (1912) et Perotti (1928) chez les Batraciens, que je n'ai pas pu trouver : elles sont en effet publiées dans des recueils actuellement introuvables : « Inaug. Dissert. Dorpat ; Bull. Intern. Ac. Sc. et L. Cracovie ; Atti della Soc. It. Milano »... Stutinsky conclut d'ailleurs que les figures et les descriptions ne sont pas convaincantes.

Il ressort donc des très rares études consacrées aux rapports histologiques entre les mélanocytes et le système nerveux qu'aucune donnée précise n'est établie. La plupart des auteurs concluent à l'absence d'innervation directe mais à la constance, dans le voisinage des mélanocytes, de plexus nerveux dont l'analyse n'a d'ailleurs jamais été tentée. Cette imprécision a tout naturellement amené à l'hypothèse de la transmission chimique de l'influence, incontestable, du sympathique sur les mélanocytes (Murisier 1920, Vilter 1933, Parker 1936). Ce mécanisme neuro-humoral est notamment invoqué pour expliquer le fait que les mélanocytes émigrés ou transplantés (Vilter chez l'Axolotl, 1939) subissent l'influence du système nerveux telle qu'elle s'exerce à leur nouvelle place. La diffusion d'une neuro-humeur rendrait également compte de ce que les mélanocytes épidermiques des Batracins, plus éloignés des « terminaisons » nerveuses, source de la neuro-humeur, se contractent plus tard et plus lentement que les mélanocytes dermiques (Stutinsky 1939).

III. — Le problème général du sympathique terminal. La notion d'appareil terminal. Les conceptions d'ensemble.

Devant la carence en données précises sur les terminaisons sympathiques intéressant les mélanocytes, il faut tâcher de se représenter ces terminaisons dans le cadre général des conceptions d'ensemble sur le sympathique terminal.

Tandis que l'accord tend à se faire sur les terminaisons des fibres nerveuses cérébro-spinales, au contact des muscles de la vie de relation, au contraire, les discussions se perpétuent en ce qui concerne la façon dont les fibres sympathiques se terminent au niveau des cellules effectrices des actions neuro-végétatives (fibres musculaires lisses, cellules glandulaires, chromatocytes). C'est que, d'une part, l'étude histologique de ces plexus compliqués dans lesquels s'engagent presque toujours les fibres du système nerveux sympathique à la périphérie de leur trajet est particulièrement difficile et prête à des interprétations variées et que, d'autre part, les recherches expérimenales, physiologiques ou pharmacologiques, tendent à indiquer l'existence d'un intermédiaire entre fibre sympathique et organe effecteur.

A toute cette complexité va s'ajouter la nécessité, comme nous le verrons, de supposer une transmission chimique de l'influx nerveux. Il s'agit donc de concevoir un schéma des rapports entre sympathique et cellules effectrices qui puisse rendre compte des données physiologiques tout en étant basée sur des connaissances morphologiques concrètes.

1° La notion d'appareil terminal.

Les physiologistes sont unanimes à admettre la nécessité de l'existence d'un agent intermédiaire (morphologique ou chimique) entre le nerf sympathique et les cellules effectrices, innervées. En effet, si la section d'un nerf moteur du système cérébro-spinal amène obligatoirement l'abolition complète et définitive du tonus et de la motilité des fibres musculaires correpsondantes, par contre, la section d'un nerf sympathique n'entraîne jamais la suppression du fonctionnement des cellules innervées ni même la disparition de toute régulation du type neuro-végétatif. Les substances sympathicomimétiques (adrénaline) et sympathicolytiques (ergotamine) continuent d'agir sur les cellules effectrices après comme avant section des fibres sympathiques. Il semble même que la réactivité des organes énervés paraisse parfois accrue, comme libérée (Ungar 1934). En tous cas, les organes isolés continuent à manifester une activité rythmée, comportant une régulation comparable à celle qu'exerce normalement le système nerveux végétatif.

Ainsi, la mélanodilatation après section sympathique n'est pas persistante ; Lieben (1906) a montré que l'adrénaline continue à contrac-

ter les mélanocytes après section sympathique, section de tous les nerfs des territoires correspondants.

L'hétérochronisme des organes végétatifs et de leurs nerfs, le fonctionnement itératif du système nerf-organe, établis pour la première fois par L. Lapicque et M. Boigey (1912) et généralisés ultérieurement par divers auteurs (L. et M. Lapicque pour les mélanocytes de la Grenouille 1924, A. et B. Chauchard 1926, E. Aburel et B. Chauchard 1931, etc..) confirment la complexité de l'articulation entre fibre sympathique et cellule effectrice.

Ce ne sont donc pas les fibres sympathiques post-ganglionnaires qui innervent directement les organes effecteurs en général, les mélanocytes en particulier : il y a un agent intermédiaire, dont il faudrait tâcher de préciser l'existence et la nature. Les physiologistes ont dû supposer l'existence d'un « appareil terminal » situé entre le neurone ganglionnaire et la cellule effectrice ou dans la cellule effectrice elle-même, appareil terminal trophiquement indépendant du neurone ganglionnaire et qui serait le récepteur, à la fois, des influences nerveuses et — après section nerveuse en particulier — des agents pharmacologiques.

Certains physiologistes et pharmacologistes continuent à parler couramment d'action des substances pharmacologiques sur les « terminaisons » nerveuses. Ce terme est impropre. La notion de « terminaison nerveuse », entité indépendante du neurone qu'elle termine, introduite par Brodie et Dixon (1904) sous le nom de « jonction myoneurale », agent sensible aux substances sympathicomimétiques et sympathicolytiques comme aux actions nerveuses, ne résista pas aux critiques de Langley (1905-1906) insistant particulièrement sur l'indépendance trophique de l'appareil terminal vis-à-vis du ganglion sympathique et aux résultats expérimentaux d'Elliott (1905) montrant que l'effet de l'adrénaline est indépendant des nerfs (y compris leurs « terminaisons »). En réalité, par « terminaisons nerveuses » pharmacologistes et physiologistes désignent un « appareil terminal » dont ils ne précisent pas la nature (sauf hypothèses) et qui serait cet agent intermédiaire dont l'existence apparaît nécessaire.

2° La notion de transmission chimique de l'influx nerveux.

L'hypothèse de la transmission chimique de l'influx nerveux qui, depuis les premiers travaux de Demoor (1913) et surtout de Loewi (1921 à 1926) a pris tellement d'extension, s'est précisée histologiquement dans la notion de *neuricrinie* de Roussy et Mosinger (1937). On sait que ces auteurs ont désigné par le mot « neuricrinie » (par opposition à la *neurocrinie* ou déversement endonerveux des produits hormonaux) la sécrétion de produits élaborés par des cellules nerveuses ou des cellules présentant à la fois le pouvoir de conduction et le pouvoir sécrétoire. Roussy et Mosinger ont montré comment l'ensemble du système neuro-végétatif pouvait jouir du pouvoir sécrétoire conjointement à ses propriétés étroitement nerveuses.

Le mécanisme humoral de l'excitation nerveuse des cellules effectrices a été l'objet de très nombreux travaux dont le rappel sortirait

du cadre de cet ouvrage. Je me bornerai à signaler, dans le domaine plus particulièrement étudié ici que le fait que les substances sympathicomimétiques et sympathicolytiques exercent sur les mélanocytes la même action (contraction, étalement) que les excitations et les sections nerveuses (Parker 1932, 1933, 1934, 1936 ; Parker et Porter 1933 ; Vilter 1933, 1939 ; Bacq 1934 ; C. Veil 1933, 1936, 1939), la constatation de la même dépendance du système nerveux que les mélanocytes voisins, chez les mélanocytes émigrés ou greffés (Vilter 1932, 1935 et 1939) rendent l'hypothèse de la transmission chimique de l'influx nerveux indispensable. Mais celà suppose des structures histologiques adéquates sur lesquelles nous ne sommes nullement fixés d'après les travaux ci-dessus rapportés.

3° Schématisation des principales conceptions sur les rapports entre sympathique et cellules effectrices.

Le détail des conceptions physiologiques sur les relations entre sympathique et organes effecteurs d'une part et d'autre part sur le problème neuro-humoral ne sauraient être rapporté ici.

Je me bonerai à schématiser les cinq grandes conceptions d'ensemble d'après lesquelles on a pu se représenter jusqu'à présent les relations qui existent entre sympathique et cellules effectrices des actions sympathiques :

a) Conception chimique de Langley et théorie de Lapicque,
b) Conception des cellules chromaffines de Cannon et Bacq,
c) Théorie du « Terminalreticulum » de Stöhr,
d) Théorie des neurones intramuraux,
e) Théorie du réseau nerveux interstitiel de Boecke.

a) *Conception chimique de* Langley (1921) (schéma I).

Pour Langley, la question même de la terminaison des fibres sympathiques est d'un intérêt secondaire. Le seul problème qui se pose — le problème de l'appareil terminal — n'est pas morphologique. L'appareil terminal n'est qu'une propriété particulière, un « substance réceptive » du protoplasme des cellules effectrices elles-mêmes. C'est cette substance réceptive qui est aussi bien sensible à la « sécrétion » des terminaisons sympathiques qu'aux produits pharmacologiques.

Lapicque et son école (cf. P. Chauchard 1940) adhèrent à cette théorie. Ils pensent que les substances sympathicomimétiques et sympathicolytiques agissent directement sur les cellules effectrices et persistent à raisonner sur un schéma très simple du système nerveux sympathique ne comportant aucun intermédiaire morphologique entre le neurone ganglionnaire et la cellule innervée. A l'appui de cette thèse sont présentés toute une série d'arguments pharmacologiques et physiologiques que je n'ai ni l'intention ni la compétence de discuter ici. Je me bornerai à constater que cette conception ne tient pas compte des formations nerveuses complexes que l'on constate au sein des organes effecteurs, et dont il faut bien tenir compte. Ni l'indépendance

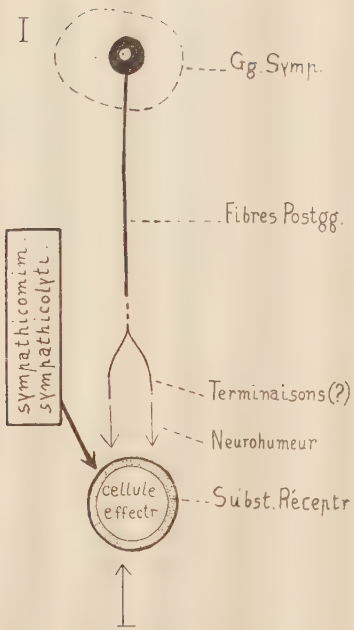


Schéma I.

compte de l'histologie et conçoivent l'appareil terminal sous une forme histologique bien déterminée.

b) *Théorie des cellules chromaffines de* Cannon et Bacq (schéma II).

Dans cette conception, basée sur les travaux de Cannon et Bacq (1931) qui concluent que l'excitation des nerfs sympathiques agit par la mise en liberté d'une substance sympathicomimétique, la sympathine, au niveau même de l'organe, l'appareil terminal serait constitué par des cellules chromaffines dont la présence est nécessaire à la production de sympathine (comparaison avec la médullo-surrénale). Il y aurait là, en même temps, l'explication de la trans-

trophique du supposé appareil terminal à l'égard du neurone ganglionnaire, ni l'inconstance des résultats histologiques sur les formations nerveuses intramurales ne permettent de conserver un schéma outrancièrement simplifié de la terminaison du sympathique. Au surplus, sans entrer dans le détail, tous les arguments donnés en faveur d'une excitabilité directe des cellules effectrices par les agents pharmacologiques n'éliminent pas du tout l'existence de formations nerveuses interstitielles, indissociables des éléments effecteurs expérimentalement et trophiquement indépendantes des ganglions sympathiques. Nous verrons dans l'exposé des quelques recherches expérimentales de ce travail comment on peut être amené à constater, pour ainsi dire, l'existence d'un appareil terminal morphologiquement différencié.

Les autres théories que nous allons rappeler tiennent toutes

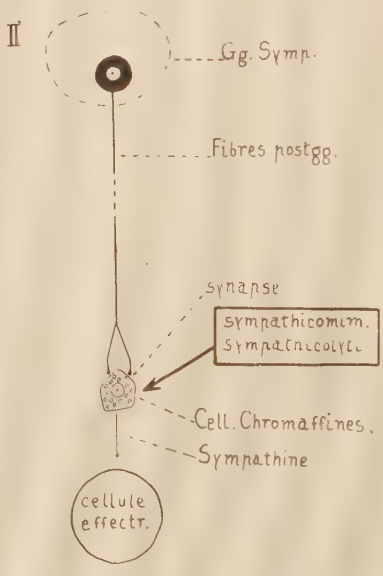


Schéma II.

mission chimique de l'influx nerveux et la désignation du « médiateur » entre la fibre sympathique et la cellule effectrice. Malheureusement, la présence d'éléments chromaffines n'est pas prouvée au niveau de la plupart des éléments effecteurs.

c) *Théorie du « Terminalreticulum » de* Stöhr (Schéma III).

A l'opposé des deux conceptions précédentes se trouve l'originale conception de Stöhr Jr. (1928).

Pour Stöhr, il n'y a pas de terminaisons libres, en arborisations ou en boutons, dans les formations périphériques du sympathique. Toutes les fibres sympathiques se résolvent en un réticulum terminal de neurofibrilles de plus en plus fines qui entourent toutes les cellules d'un riche réseau, sans limites, se continuant insensiblement, sans aucune solution de continuité, à l'intérieur même du protoplasme des cellules innervées. Il n'y a pas de synapses. Les fibres du réseau fibrillaire de Stöhr sont, suivant leur grosseur, enveloppées ou non d'une gaîne de Schwann. Cette conception s'intègre dans une théorie réticulaire du système nerveux en général. Elle est en contradiction absolue avec la nécessité physiologique de supposer un appareil terminal trophiquement indépendant des ganglions sympathiques. Elle est également incompatible avec une transmission chimique de l'influx nerveux. Elle ne rend pas compte, en ce qui concerne plus particulièrement les mélanocytes, de l'influence du système nerveux après migration ou greffe. Plus graves encore sont les critiques histologiques qu'on adresse à cette théorie : on lui reproche (cf. Boeke 1940) d'être basée sur des images fibrillaires dont l'aspect oriente plutôt vers le diagnostic de formations conjonctives, précollagène ou réticuline, que vers le diagnostic de formations nerveuses.

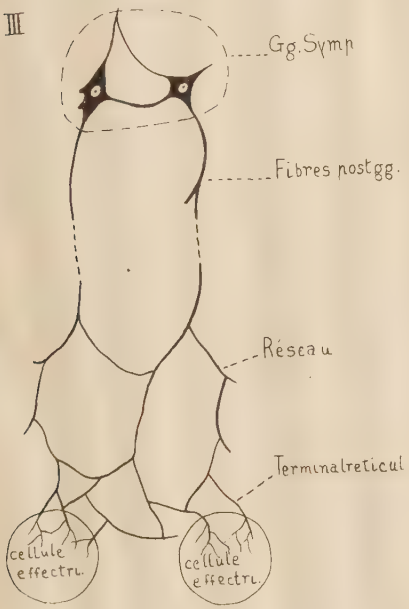


Schéma III.

d) *Théorie des neurones intramuraux* (Schéma IV).

L'existence fréquente de microganglions sympathiques à l'intérieur même des viscères (ganglions intramuraux) a tout naturellement orienté vers l'identification de ces microganglions à l'appareil terminal,

avec généralisation à tous les organes. Il y aurait donc, s'articulant avec le neurone sympathique ganglionnaire, un neurone intramural, trophiquement indépendant du neurone ganglionnaire (il ne dégénère pas après section des fibres post-ganglionnaires) et qui assurerait la tranmission aux cellules effectrices soit de l'influx qui lui est transmis par le neurone ganglionnaire, soit, après séparation de ce neurone, de son propre influx, après excitation par les substances pharmacologiques.

Cette séduisante théorie est soutenue entre autres auteurs par Morin (1933), Bacsich (1933), Ungar (1934). Le nombre limité d'organes dans lesquels des microganglions ont été décrits ne constitue pas un argument contre cette conception. La recherche de tels microganglions est techniquement très difficile comme l'a si bien montré Keiffer (1932-1938) dans ses études si démonstratives sur les microganglions de l'utérus. Mais ces microganglions constituent des formations assez limitées ; ils ne sont pas entraînés dans les cultures de tissus qui, cependant continuent de réagir aux substances pharmacologiques comme « *in vivo* ». En ce qui concerne les mélanocytes, Verne et Vilter (1935) ont montré que ce n'est qu'après quatre jours que les mélanocytes isolés en culture de Carassius vulgaris ne réagissent plus à l'adrénaline. Ils réagissaient donc, pendant quatre jours, certainement sans l'intermédiaire de microganglions qui sont, je le répète, des formations assez distinctes des tissus ambiants.

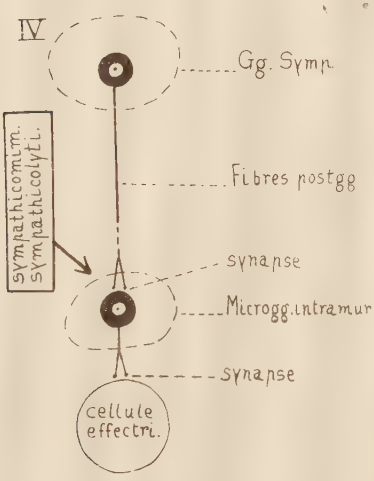


Schéma IV.

e) *Théorie du réseau nerveux interstitiel de* Boeke (Schéma V).

Dans la conception neuroniste classique, quel que soit le nombre des relais, le sympathique se termine toujours, au contact des cellules effectrices, par des ramifications en bouquets, en buissons, en boutons, etc... représentant des terminaisons de neurones *indépendants les uns des autres*. Mais, depuis longtemps, cette théorie est violemment critiquée, non seulement par les adversaires de la conception neuroniste en général, depuis Held jusqu'à Stöhr, mais encore par tous les histologistes qui constatent la complexité et les anastomoses réelles du système sympathique à sa terminaison (cf. Boeke 1940). Cependant, les physiologistes conservent très généralement, comme un dogme indiscutable, le schéma classique de la terminaison libre de neurones strictement délimités. Et pourtant, Cajal lui-même (1911, 1935) a re-

connu la nature syncytiale du réseau de ces « cellules » interstitielles (dont il a établi la nature nerveuse après de longues discussions) du plexus sympathique intestinal, formation terminale du sympathique admise aujourd'hui par tout le monde. Il s'agirait là, pour Cajal, d'une exception représentant un mode de terminaison secondaire du système nerveux sympathique, en connexion *par contiguité* avec ces cellules interstitielles (plus exactement ces énergides). Le réseau interstitiel lui-même se terminerait par des extrémités libres *au contact* des cellules musculaires (Lawrentjew 1926, 1929).

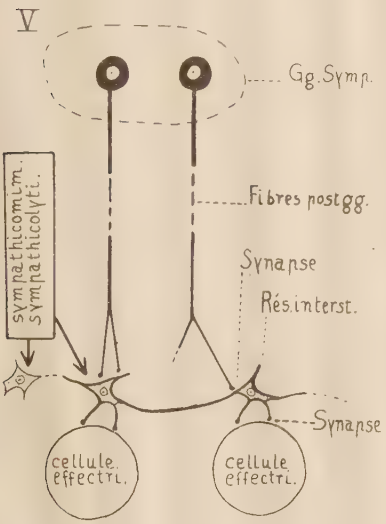


Schéma V.

Boeke (1925-1940), et sa conception a été reprise par Tinel (1937), généralise la notion de neurosyncytium interstitiel. Il décrit dans tous les tissus un riche réseau terminal de fibres nerveuses reliant des cellules interstitielles comparables à celles du plexus entérique. Ces « cellules » interstitielles peuvent être, pour Boeke, de simples différenciations locales de cellules mésenchymateuses ; ce sont des éléments nerveux primitifs comparables à ceux des Invertébrés (Coelentérés en particulier). Il y aurait donc, pour Boeke, un plexus sympathique terminal, véritable syncytium, *en connexion synaptique* (contiguité), d'une part avec les neurones sympathiques ganglionnaires (fibres post-ganglionnaires) et d'autre part avec les cellules effectrices, par des terminaisons libres. Ce réseau constituerait un intermédiaire obligatoire entre les neurones sympathiques et les tissus innervés. Il est l'appareil terminal des physiologistes : trophiquement indépendant (une fois développé) des neurones ganglionnaires et susceptible d'exciter les cellules effectrices sous l'action des drogues sympathicolytiques et sympathicomimétiques.

Cette théorie s'appuie sur une riche iconographie de « cellules » interstitielles dans divers tissus et fonde la nature syncytiale du réseau décrit, d'une part sur les études du plexus entérique de Cajal lui-même (1911, 1935) et sur les descriptions de réseaux nerveux observés par plusieurs auteurs chez les Coelentérés (Havet 1901, Hadzi 1909, Parker 1919, Plate 1922), chez les Hirudinés (Prentiss 1903) et chez les Vertébrés (depuis Dogiel 1891, 1893, 1895, jusqu'à Boeke 1940). Il est certain, malgré les controverses toujours vivantes sur cette question, que, si l'existence de réseaux nerveux vrais (neurosyncytiums) est encore contestée, même chez les Coelentérés (Bozler 1927), la possibilité de leur existence est définitivement établie en cul-

tures. Levi (G.) dès 1917 (Cf. Levi et Meyer 1941), Grigorieff en 1931-32 ont constaté des anastomoses de fibres nerveuses au cours de la croissance, *in vitro*, de cellules nerveuses ganglionnaires. Dans un récent travail, G. Levi et H. Meyer (1941) décrivent en détail et photographient d'incontestables neuro-anastomoses réalisant des syncytiums nerveux, dans la zone d'accroissement (et non dans l'explant) des cultures de ganglions spinaux de Poulet. De telles anastomoses ne se produisent pas, par contre, dans les cultures de rhombencéphale où les neurites restent isolés. Les auteurs sont très prudents puisqu'ils

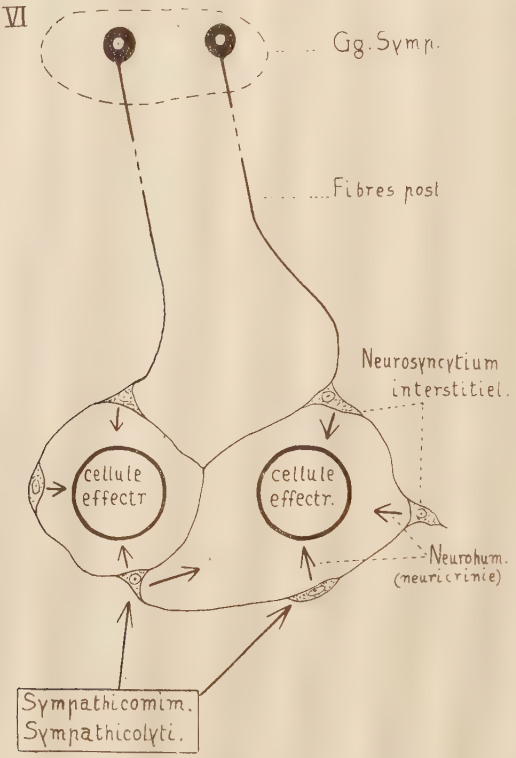


Schéma VI.

ne concluent pas que des formations neurosyncytiales comparables existent « *in vivo* » et pensent au contraire que les anastomoses observées doivent être transitoires. En dépit des réseaux évidents qu'ils montrent dans les zones de croissance de leurs cultures de ganglions spinaux, Levi et Meyer restent résolument convaincus de l'indépendance de tous les neurones « *in vivo* ». Ils conviennent cependant qu'il est bien acquis, contre la théorie neuroniste intégrale, que l'anas-

tomose nerveuse, le neurosyncytium est, au moins, possible, à partir de neurones considérés classiquement comme strictement et obligatoirement individuels.

Ce bref aperçu suffit à montrer le caractère contradictoire des documents et des conceptions publiés sur le mode de terminaison du sympathique, que ce soit en général ou plus particulièrement au niveau des mélanocytes. Cependant, en dehors de la théorie de Stöhr, tous les biologistes semblent affirmer l'existence de terminaisons libres de l'appareil terminal quel qu'il soit. Par ailleurs, tant dans les documents de Stöhr que dans ceux de Boeke, l'existence de réseaux nerveux tend à s'affirmer, au moins à la périphérie du sympathique. Cette tendance s'oppose à l'opinion de Nageotte (1922) qui, pour expliquer l'aspect réticulaire que revêt souvent le sympathique tout en conservant la conception du neurone, considérait que les réseaux observés ne sont pas nerveux mais schwanniens. Pour Nageotte, l'existence de ces réseaux schwanniens est très générale. Ce sont de tels réseaux qui se forment d'abord, au début de la croissance des nerfs et que les neurites viennent habiter secondairement. La formation d'une gaîne de myéline provoque pour les nerfs du système cérébrospinal la disparition de la disposition réticulaire de la gaîne de Schwann. Cette disposition réticulaire persiste pour les gaînes des fibres de Rémak. Mais, au sein du syncytium schwannien, les neurites sympathiques conservent leur individualité neuronique. Il ressort de la conception de Nageotte, sans que cet auteur l'ait expressément déclaré, que les terminaisons sympathiques sont considérées classiquement, dans le cadre de la théorie neuronique. Il y aurait alors confusion, chez les tenants de la théorie réticulaire entre neurosyncytium et syncytium de Schwann. Cette objection est d'ailleurs souvent formulée contre toute description de réseau nerveux. Elle ne tient pas compte des aspects manifestement non engaînés des images qu'on observe souvent (Cf. Boeke, 1940). Je crois avoir pu déjà montrer directement (Tusques, 1939) l'existence d'un réseau nerveux dans la membrane caudale des têtards de Batraciens, au cours des recherches exposées ici, comme il sera précisé plus loin.

Enfin, il faut signaler l'intéressante tentative de Schroeder (1937) qui, en tenant compte des faits démonstratifs établissant l'existence de neurosyncytiums essaye de substituer au principe du « neurone » celui du « neural », individualité constituée par plusieurs unités cellulaires. Il y aurait ainsi des groupes d'énergides nerveuses, constituant des unités élémentaires comparables aux neurones simples, unicellulaires des classiques. Cette conception rend compte des actions sympathiques localisées dont l'importance est si capitale en physiologie et en pathologie.

J'ai délibérément laissé de côté les hypothèses concernant la structure réticulaire du système nerveux en général : d'une part, la revue de cette question aurait risqué d'alourdir sans profit cet exposé et d'autre part, il me paraît imprudent de solidariser a priori la structure du sympathique terminal de la structure des centres nerveux,

Le présent travail ne concernant que le sympathique terminal, je me garderai d'en appliquer les résultats à l'ensemble du système nerveux. Aussi n'ai-je voulu rappeler que les conceptions intéressant le sympathique terminal, sans insister sur les théories générales de la structure du système nerveux impliquant une unité de schéma qui n'existe pas forcément dans la nature. Je m'efforcerai de montrer comment mes résultats se situent vis-à-vis des conceptions ci-dessus résumées.

DEUXIÈME PARTIE.

RECHERCHES D'HISTOLOGIE DESCRIPTIVE.

I. Méthode, matériel, technique utilisés.

(Résumé).

La critique des méthodes habituellement suivies et l'expérience de mes premières recherches m'ont amené à aborder l'étude histologique de la terminaison du sympathique avec les principes suivants :

1°) Plutôt que de travailler systématiquement sur diverses régions contenant toutes sortes de cellules innervées, chez des représentants des divers groupes zoologiques, renoncer à obtenir des renseignements incomplets et obscurs sur les terminaisons sympathiques dans les diverses conditions où l'on peut les observer pour s'efforcer, sur un matériel choisi en raison de sa relative simplicité et étudié à fond, de parvenir à des précisions dont le détail et la simplicité risqueront peut-être d'être particuliers au matériel choisi mais dont la signification sera forcément générale.

2°) Etudier complètement *toute* l'innervation d'une région, de façon à savoir exactement la signification de chaque formation nerveuse observée et son origine ainsi que sa terminaison.

3°) Renoncer à la méthode des coupes. Même avec les séries les plus scrupuleusement ménagées, on risque de laisser échapper des éléments nerveux très minces ou de prendre pour des terminaisons nerveuses sympathiques, soit des terminaisons sensitives voisines soit des interruptions artificielles de filets nerveux. Ce principe entraîne la nécessité de trouver un matériel pouvant être étudié « in toto » et une technique laissant les préparations suffisamment transparentes.

4°) Prendre comme type de cellules innervées les seules cellules de cette catégorie pouvant se présenter isolément : les mélanocytes et les étudier dans un milieu où ils ne voisinent pas avec d'autres cellules répondant aux actions sympathiques.

5°) Ne pas s'adresser à des régions trop riches en mélanocytes en

raison de la gêne considérable qu'entraîne, pour l'observation, une trop grande quantité de mélanine.

6°) Posséder, bien au point, une technique de mise en évidence du système nerveux qui soit suffisamment élective, fidèle et sensible tout en conservant aux pièces la transparence nécessaire.

Après de multiples essais et tâtonnements, j'ai réussi à réaliser l'application de ces principes en adaptant la méthode d'imprégnation à l'argent de Bielchowsky modifiée par V. Gros (1918) aux nageoires de têtards de Batraciens. J'ai obtenu ainsi, sur un matériel étudiable « in toto », des imprégnations nerveuses que l'extrême abondance des détails révélés permet de qualifier de complètes, avec, par élimination absolue des formations conjonctives, une transparence suffisante permettant, aux plus forts grossissements, des observations qu'une trop grande quantité de mélanocytes ne vient pas gêner (sauf en certains endroits chez *Rana temporaria* et *Triton vulgaris* parmi les espèces que j'ai étudiées). Ces nageoires présentent en outre l'avantage de se prêter aisément à un certain nombre d'expériences (sections, régénérations, études pharmacologiques des mélanocytes). Les mélanocytes qu'elles contiennent se comportent (on peut le constater facilement et extemporanément vis-à-vis de l'adrénaline et de l'hormone mélanotrope) comme les mélanocytes des Batraciens adultes ; il n'y a donc aucune restriction à apporter dans le choix de ce matériel du fait de son caractère larvaire. La comparaison avec du matériel adulte (queue de Triton) confirme, comme nous le verrons, cette justification.

L'expérience des imprégnations m'a enseigné que les résultats doivent être soumis à une critique extrêmement serrée et que l'on doit toujours comparer des préparations traitées selon diverses intensités d'imprégnation, jusqu'au maximum compatible avec l'électivité et la visibilité nécessaires. Une très grande pratique personnelle est indispensable. Je n'insisterai pas sur les erreurs grossières que pourraient faire naître des examens superficiels de préparations où tout est imprégné (tout sauf le système nerveux quelquefois) ; rien que dans les « belles » préparations, l'erreur peut provenir très facilement de ce qu'on n'a pas imprégné tous les éléments nerveux. J'aurai l'occasion d'y revenir et en toute connaissance de cause puisqu'étant moi-même tombé dans le piège, j'en connais bien les chemins...

Résultats : Préparations parfaitement transparentes. Le tissu conjonctif est complètement éliminé, incolore ; les mélanocytes conservent leur coloration ntaurelle ; les noyaux épithéliaux sont colorés dans les imprégnations un peu poussées, mais ne gênent pas l'observation ; les fibres nerveuses sont colorées en violet-noir ou noir, intense ; les « cellules » nerveuses sont plus ou moins bien imprégnées, ainsi que les noyaux schwanniens, suivant l'intensité de l'imprégnation. Bien entendu, l'axe caudal est opaque et inutilisable. Les préparations se conservent indéfiniment.

II. Etude de tout le système nerveux de la nageoire des têtards, examinée « in toto ».

L'étude des préparations réalisées comme il vient d'être indiqué permet d'observer *directement* l'ensemble du système nerveux de la nageoire des têtards, de la même façon qu'on peut observer, à l'échelle macroscopique, une pièce disséquée. Les descriptions que je vais donner sont donc des descriptions directes, pour tout ce qui concerne le système nerveux périphérique. Elles ne comportent aucune reconstruction abstraite ; elles ne rapportent que ce qu'on voit, immédiatement, directement. Seule l'échelle des structures étudiées rend l'observation délicate.

Les dispositions observées étant les mêmes dans toutes les espèces étudiées, la description sera unique. Elle sera évidemment, dans son détail, inspirée par l'ensemble des préparations, tel dispositif étant plus net dans une pièce que dans une autre.

On est d'emblée frappé par la richesse insoupçonnable en éléments nerveux, dans les préparations bien imprégnées (fig. 2, 11, 12, 13). On comprend ainsi, étant donné la riche innervation d'un organe aussi simple qu'une queue de têtard, combien les organes ou les régions autrement complexes étudiées habituellement doivent présenter réellement d'intrications nerveuses et se prêter mal à l'analyse des structures nerveuses terminales fondamentales.

Dès le grossissement de × 100 (fig. 2) on s'aperçoit que les formations nerveuses se classent tout naturellement en deux aspects : les nerfs d'origine rachidienne et, entre ces nerfs, un réseau nerveux, plus profondément situé. L'ensemble des formations nerveuses pourrait donner, à un examen superficiel un aspect réticulé. C'est un tel aspect réticulé que semble avoir aperçu, dès 1899, Schwann sur le têtard vivant, sans que les techniques de l'époque aient pu permettre une analyse serrée. Un plus fort grossissement (fig. 11, 12, 13) montre déjà nettement la différence entre nerfs rachidiens et réseau. Je décrirai séparément, pour plus de clarté, ces deux formations, en indiquant au passage leurs rapports réciproques et la façon dont elles se relient l'une à l'autre.

1° Les nerfs « rachidiens ».

Ces nerfs, issus de l'axe rachidien opaque, avec lequel ils forment un angle ouvert en arrière d'environ 45°, parfaitement visibles dès les plus faibles grossissements, se distribuent métamériquement, ventralement et dorsalement. Il existe dans chaque métamère de chaque demi-nageoire (dorsale et ventrale), un nerf droit et un nerf gauche. Chaque métamère reçoit des fibres du neuromère correspondant et également des deux neuromères voisins (la fig. 1 montre le chevauchement de deux neuromères) : il y a là une confirmation directe de la loi de Sherington.

Chaque nerf est formé, à son origine apparente de 6 à 10 fibres ner-

veuses. Ces fibres sont, pour la plupart, myélinisées. Mais chaque nerf renferme également des fibres sans myéline, que l'on ne distingue que mal dans les gros troncs mais que l'on peut identifier lorsque le nerf se résoud en ses fibres constitutives. J'étudierai la terminaison de ces fibres amyéliniques au prochain paragraphe.

Les fibres myélinisées apparaissent nettement (fig. 3 et 10), surtout lorsqu'elles s'individualisent, à l'épuisement du nerf, avec un cylindraxe fortement imprégné en noir, une gaîne de myéline incolore, une gaîne de Schwann sous la forme d'un liseré noir avec des noyaux espacés, allongés dans le sens de la fibre, en navette, empiétant partiellement sur la gaîne de myéline et faisant saillie à l'extérieur de la fibre. On observe fréquemment des fibres isolées ou des groupes de fibres qui quittent un nerf pour aller cheminer avec un autre nerf. Ces fibres se croisent fréquemment, sans jamais s'anastomoser (fig. 5) en dépit d'un aspect grossièrement en réseau, à un examen superficiel ; j'insiste sur cette disposition car elle ne doit pas être confondue avec le vrai réseau que je décrirai plus loin. Les fibres myélinisées présentent souvent un trajet irrégulier, d'aspect capricieux, souvent récurrent. Toutes, néanmoins, passent progressivement de la profondeur à la périphérie, de l'axe conjonctif vers l'épithélium périphérique). Elles se résolvent toutes, après s'être isolées, exceptionnellement par groupes de deux, en de très fines ramifications amyéliniques formant des bouquets, nettement terminés par des boutons dans l'épithélium épidermique (fig. 7 et 8). Ces fines terminaisons ne sont mises en évidence que par des imprégnations très poussées. Ces bouquets ne peuvent pas être photographiés dans leur ensemble car ils s'épanouissent en plusieurs plans et ne sont visibles qu'à de très forts grossissements. Les fig. 7 et 8 montrent cependant une partie de leur aspect. Ces terminaisons sont certainement des terminaisons sensitives : leur disposition et leur contact épidermique permet, sans conteste, de l'affirmer. Je n'ai pas noté d'autres modes de terminaison des fibres myélinisées. Les fibres à myélines observées ici sont donc toutes des fibres sensitives et on peut déduire que leur centre trophique est situé dans le ganglion rachidien. Il n'y a pas, d'ailleurs, dans la nageoire, de formations musculaires susceptibles de recevoir une innervation motrice de fibres myélinisées.

J'ai particulièrement recherché des terminaisons vasculaires possibles ; je n'ai trouvé aucune terminaison de ces fibres au contact des capillaires, seuls vaisseaux représentés dans les nageoires de têtards.

Rapports avec les mélanocytes et les xanthocytes.

Ces fibres myélinisées n'offrent que des rapports contingents, de voisinage, avec les mélanocytes et les xanthocytes. Il faut cependant insister sur ces rapports, car ils peuvent être et ont été certainement, sur ce matériel ou d'autres matériels comparables, à l'origine de malentendus et d'erreurs. Nous pouvons à cet égard, comparer nos préparations avec les images qui ont pu être publiées et comprendre les confusions qui ont pu se produire. Très souvent en effet, soit dans leur trajet profond, soit dans leur trajet immédiatement sous-épithélial,

les fibres myélinisées, dont nous venons d'établir qu'elles étaient toutes sensitives, passent dans un plan très proche ou dans le même plan qu'un mélanocyte ou qu'un groupe de mélanocytes ; à tel point que parfois, on pourrait croire qu'une fibre nerveuse traverse un mélanocyte (fig. 3). Seul l'examen de nombreuses préparations et l'examen « in toto », sans coupes, rétablit la réalité des dispositifs.

Deux types d'erreur peuvent être et ont été commis : avec des méthodes imparfaites et avec de bonnes préparations.

a) *Avec des méthodes imparfaites :* on peut vaguement mettre en évidence « des nerfs », constater l'abondance de ces nerfs et penser, comme il n'y a pas de muscles dans le voisinage, que ces nerfs sont destinés, en grande partie, aux vaisseaux et aux chromatophores. On peut se contenter de cette supposition, sans suivre les nerfs, faute de possibilité. Comme on examine généralement des coupes, l'erreur est obligatoire. Même sur un examen « in toto », si l'on se contente de constater une abondance de nerfs, on risque de prendre de très nombreuses fibres sensitives, dont on n'a pas la possibilité de vérifier la destination, pour des fibres pigmentomotrices ou vasomotrices. Et, suivant les cas, on pourra considérer qu'elles se terminent *dans* les mélanocytes ou *au voisinage* des mélanocytes, ce qui « confirmera » hâtivement telle ou telle théorie physiologique ou « appuiera » telle ou telle expérience.

b) *Avec de bonnes préparations :* l'erreur est encore possible.

Sur des coupes, une fibre interrompue par la section ou par arrêt de l'imprégnation au voisinage immédiat d'un mélanocyte ou d'une ramification de mélanocyte pourra faire penser à une innervation directe de ce mélanocyte, surtout si une imperfection de l'imprégnation — ce qui est fréquent — ne montre pas clairement la gaîne de myéline et permet ainsi de diagnostiquer une fibre sympathique.

Même avec examen « in toto », l'erreur est possible. Je l'ai commise en 1939 (a), alors que je n'avais pas encore étudié suffisamment de matériel pour pouvoir critiquer valablement mes résultats et ma technique même. L'image que je photographiais alors (fig. 6) (× 1.000) m'avait paru convaincante de la terminaison d'une fibre *dans* un mélanocyte. Mais la continuation de mes recherches, la critique de ma technique m'ont permis de trouver les images intermédiaires qui expliquent l'illusion (fig. 4) : interruption fortuite de l'imprégnation, coïncidant avec le voisinage d'un mélanocyte, presque rigoureusement dans le même plan. Il y a là une source d'erreur sur laquelle je tenais à insister, car elle me paraît particulièrement facile à commettre.

Une autre erreur, plus facile à éliminer, mais dans laquelle semblent être tombés Leydig (1872-1876) et Ballowitz (1893) consiste à croire, lorsqu'un bouquet sensitif s'épanouit au voisinage d'un mélanocyte qu'on est en présence d'arborisations terminales motrices de ce mélanocyte.

Enfin, on pourrait être amené à penser, avec Collin (1936) que les mélanocytes de la queue des têtards de *Rana temporaria* sont innervés

avec un mode particulier de synapse (type transitif de Collin) analogue à celui que réalisent les fibres parallèles de la couche moléculaire du cervelet avec les cellules de Purkinje. On voit en effet des fibres « traverser », au contact de leurs prolongements, des mélanocytes (fig. 3). Collin n'a pas publié d'image mais sa description (Cf. Historique) est suffisamment explicite pour me permettre, avec la connaissance que j'ai acquise du matériel en cause, de conclure qu'il s'agit, dans cette description, de fibres sensitives, telles que celles qui sont représentées aux fig. 3 et 4 et telles que je les ai vues, par artefact, se terminer dans des mélanocytes (fig. 6). D'ailleurs, la méthode au bleu de méthylène d'Ehrlich, utilisée par Collin ne me paraît pas donner de parfaits résultats. En particulier, elle ne montre pas aussi bien la différence entre fibres myélinisées et fibres sans myéline que les imprégnations dans lesquelles la fixation préalable au formol rétracte l'axone et rend plus visible ainsi la gaîne de myéline. Le bleu de méthylène donne généralement des images plus floues. Aussi, le caractère amyélinique des fibres décrites par Collin me paraît-il contestable. Collin a d'ailleurs noté que tous les mélanocytes n'étaient pas ainsi « innervés ». C'est un rapport fortuit de voisinage qu'il a interprété comme un rapport d'articulation synaptique. Une méthode permettant de suivre ces fibres jusqu'à leur ultime terminaison permet de constater qu'elles se résolvent en bouquets à extrémités boutonnées, intraépidermiques.

Je n'ai pas noté, en ce qui concerne ces terminaisons, de différences sensibles entre la région dorsale et la région ventrale.

A côté des fibres à myéline, dans les troncs nerveux, cheminent des fibres amyéliniques. Ces fibres abandonnent *isolément* les nerfs « rachidiens » *et ne se terminent jamais librement.* Elles se continuent toujours en un réseau fermé, déjà aperçu et dont la description va être maintenant entreprise.

2° Le réseau nerveux.

Dans les préparations dont l'imprégnation a été très poussée, on distingue, dès les faibles grossissements, entre les travées du plexus rachidien, un réseau dont l'analyse ne peut être faite qu'à de forts grossissements (fig. 2, 11, 12, 13). J'ai déjà signalé et sommairement décrit en 1939 (b) ce réseau dont j'ai approfondi l'étude depuis.

Si l'on suit, à de forts grossissements, les fibres amyéliniques qui sortent des nerfs rachidiens, on constate que ces fibres se continuent toutes en un réseau. On constate également que ce réseau est un syncytium dont les cellules, ou plutôt les énergides rayonnent des prolongements qui s'anastomosent entre eux ou se continuent insensiblement avec les fibres amyéliniques sus-mentionnées. Ce réseau constitue donc la terminaison des fibres sympathiques. Il en constitue la seule terminaison. Si surprenant que puisse paraître cette disposition, si contraire aux conceptions classiques, on est bien obligé de l'admettre en la constatant directement. Je reprendrai ultérieurement (chapitre IV de cette deuxième partie) l'étude critique de ce réseau. Je me bornerai ici à la description objective de ce qu'on voit.

Le réseau, qui n'apparaît qu'après imprégnation suffisamment poussée, est formé par un syncytium dont les énergides, de forme triangulaire, tripolaire, pour la plupart, rayonnent des prolongements fins qui se confondent, en s'anastomosant, soit avec ceux des énergides voisines soit avec une fibre sympathique issue d'un tronc nerveux mixte (sensitif et sympathique). Exceptionnellement, on trouve des énergides bipolaires ou multipolaires (fig. 19). Ces énergides, de petite taille (de l'ordre de 6 à 8 μ dans leur plus grand axe) sont plus ou moins bien imprégnées suivant la durée de séjour des pièces dans le complexe argento-ammoniacal. Bien imprégnées, elles montrent un contour net, un noyau arrondi muni d'un nucléole argentophile (fig. 15, 17, 20). Exceptionnellement, le noyau est un peu irrégulier. Dans les rares énergides bipolaires, le noyau est allongé, distinct cependant (nous y reviendrons) des noyaux schwanniens. Une imprégnation plus poussée peut imprégner plus massivement le noyau (fig. 16) ou même toute l'énergide (fig. 14 et 19) donnant alors une image rappelant celles obtenues par la méthode de Golgi. Du sommet de chaque angle s'échappe une fibre qui continue insensiblement ce sommet et s'imprègne exactement comme les neurites sympathiques des nerfs mixtes. Ce sont ces fibres qui forment le réseau terminal des fibres sympathiques. Elles sont généralement simples (*Rana temporaria, Alytes obstetricans, Bufo calamita*) ; mais je les ai vues doubles ou triples chez *Triton vulgaris* (fig. 23). Exceptionnellement, ces fibres traversent de part en part le cytoplasme d'une énergide ; plus communément elles paraissent plutôt en prolonger les contours et l'intérieur même du cytoplasme apparaît vide ou bourré de granulations. Constamment ces fibres sont nues dans la partie de leur trajet éloigné des énergides.

Au voisinage des troncs nerveux, loin de toute bifurcation ou séparation des fibres de ce tronc, on constate souvent la présence d'énergides du réseau, plus volumineuses et très nettes (fig. 20). Je me borne à les signaler ici, me réservant de revenir sur leur signification dans les éléments d'histogénèse que j'exposerai plus loin.

Chaque énergide est séparée de ses voisines par des distances assez variables suivant les régions, entre 50 et 400 μ. On trouve parfois, exceptionnellement, deux ou trois énergides réunies en un champ restreint (fig. 19). Tous les angles du réseau ne sont pas occupés par une énergide. On observe parfois une trifurcation de fibres sans cytoplasme ni noyau (fig. 11).

Les fibres sont minces ; leur épaisseur varie suivant l'intensité de l'imprégnation et, vraisemblablement, les conditions de fixation. Elles apparaissent parfois à la limite de visibilité. Elles sont toujours deux à trois fois plus minces que les fibres myélinisées. On les voit parfois cheminer, sur une certaine distance, accolées à un groupe de fibres myélinisées, ce qui nécessite un effort d'observation.

L'ensemble de ce réseau est directement plongé dans le tissu conjonctif : c'est un réseau interstitiel. Ses éléments occupent des plans différents, d'où impossibilité de le photographier dans son ensemble ; on ne peut donner que des reproductions fragmentaires (fig. 11 à 23).

Un examen approfondi des meilleures préparations montre dans la profondeur de la nageoire, entre les deux plans de fibres rachi-

diennes, droit et gauche, deux systèmes réticulaires juxtaposés, qui ne paraissent pas communiquer l'un avec l'autre. Il est probable qu'il y a discontinuité entre les réseaux terminaux annexés respectivement à chaque système rachidien droit et gauche. Dans chaque hémimageoire, dorsale et ventrale, le réseau paraît également indépendant. Il est remarquable que le réseau ventral est beaucoup plus développé, beaucoup plus riche en énergides que le réseau dorsal. Cette constatation est extrêmement importante ; j'aurai l'occasion d'y revenir. Au sein même de chaque portion réticulaire, ventrale droite, ventrale gauche, dorsale droie, dorsale gauche, chaque réseau n'est pas non plus continu, d'un seul tenant : on observe en effet, par endroits, un syncytium autonome assez court, de deux, trois ou quatre énergides seulement, reliant deux à trois fibres sympathiques. Je n'ai pas pu suivre partout, systématiquement, l'analyse de cette disposition. Mes constatations me permettent néanmoins de conclure qu'il existe certainement de petits réseaux indépendants formant, avec les fibres sympathiques des troncs voisins des systèmes clos autonomes.

Rapports du réseau nerveux avec les capillaires.

On peut étudier ces rapports sur les préparations où les capillaires sont légèrement ombrés, ou après surcoloration à l'éosine ou au Van Gieson. Une cause d'erreur peut être réalisée par un défaut d'imprégnation : exceptionnellement, une interruption fortuite de la réduction argentique peut se produire au niveau d'un capillaire, donnant une fausse image d'innervation directe de ce capillaire par terminaison libre. Cette erreur ne peut pas être commise avec des préparations bien imprégnées : les fibres croisent les capillaires sans affecter, avec ces capillaires d'autres rapports que de simple voisinage. Dans aucune de mes préparations, même après imprégnation très poussée montrant les plus fines arborisations en bouquet des fibres sensitives, je n'ai constaté d'innervation directe des capillaires.

Par ailleurs, le trajet général des mailles du réseau nerveux interstitiel n'a rien de commun avec le trajet du réseau capillaire.

Rapports du réseau nerveux avec les mélanocytes.

J'ai cru, à une époque où je n'étais pas encore suffisamment maître de la technique appliquée ici, que certaines fibres du réseau pouvaient se terminer dans les mélanocytes (Tusques, 1939 a). Ce n'était là qu'une double illusion : confusion d'une fibre sensitive avec une fibre du réseau et interruption artificielle de l'imprégnation de cette fibre. La figure que j'ai mal interprétée (fig. 6) renferme d'ailleurs un noyau de Schwann, ce que ne présente jamais le réseau. Une meilleure technique, et, surtout, une critique de cette technique, en redressant mon erreur, m'ont montré que le réseau est *fermé*.

Il est frappant, par contre, que jamais on ne trouve d'élément cellulaire du réseau (d'énergide) dans le champ d'un mélanocyte. Il n'y a d'énergide du réseau nerveux qu'entre les mélanocytes, ou plus exactement, entre les « atmosphères » mélanocytaires. Le réseau nerveux

est beaucoup plus abondant dans les nageoires à mélanocytes plus clairsemés (*Alytes*), moins abondant dans les nageoires à mélanocytes plus denses (*Rana temporaria*). Dans la même espèce, la région ventrale, plus pauvre en mélanocytes, présente un réseau nerveux bien plus dense que la région dorsale, nettement plus fournie en mélanocytes. Il semble y avoir une sorte de balancement entre mélanocytes et réseau nerveux. Cette notion, évidente à l'observation attentive est riche de conséquences comme j'aurai l'occasion de le préciser lorsque je confronterai les résultats de ce travail avec les données physiologiques actuellement établies.

Rapports avec le système nerveux rachidien.

Souvent, les fibres du réseau croisent des nerfs ou des fibres myélinisées (fig. 13). Parfois, elles cheminent suivant un certain parcours, accolées à ces formations. Mais, par endroits, on voit une fibre du réseau s'engager dans un tronc nerveux rachidien ou dans un groupe de fibres myélinisées, et « remonter » avec ces fibres : elle constitue là une de ces fibres sympathiques que l'étude des nerfs du système rachidien nous a déjà montrées (fig. 21 et 21 bis). On ne peut malheureusement pas suivre ces fibres au-delà de la nageoire. On peut cependant déduire que ces fibres sympathiques doivent cheminer avec les fibres sensitives jusqu'à la région des ganglions sympathiques. Cette continuité entre fibres sympathiques et réseau terminal interstitiel est d'un intérêt considérable, d'une part en ce qu'elle confirme la nature nerveuse du réseau décrit, et d'autre part en ce qu'elle montre que le réseau constitue bien la terminaison du sympathique, sur un mode encore complètement inconnu mais directement constaté ici.

Tels sont les dispositifs nerveux observés, directement, sans le secours d'aucune hypothèse ni d'aucune reconstruction abstraite (sauf en ce qui concerne les suppositions faites, vraiment bien licites, sur les relations des fibres observées avec les centres sympathiques). Je reprendrai, après quelques éléments d'histogénèse, l'étude critique du réseau décrit, en raison de son aspect inusité.

J'insiste tout particulièrement, dès à présent, sur le fait qu'en dehors des terminaisons sensitives de l'épiderme, aucune terminaison libre n'apparaît. La richesse et la finesse des formations nerveuses mises en évidence permettent d'éliminer la cause d'erreur que serait une insuffisance d'imprégnation. Je crois avoir montré qu'au contraire, ce sont les insuffisances d'imprégnation qui laissent croire à des terminaisons libres qui n'existent pas. *Ni les capillaires ni les mélanocytes ne reçoivent de terminaisons nerveuses ;* un réseau nerveux interstitiel, répandu dans le tissu conjonctif, termine toutes les fibres sympathiques et peut seul transmettre aux cellules ambiantes les excitations nerveuses. Sur coupes, ce réseau, morcelé, n'est pas identifiable : ses éléments échappent alors à toute interprétation.

III. — Histogénèse.

(*Résumé*).

En résumé, les quelques résultats que m'ont permis mes recherches en matière d'histogénèse m'amènent à conclure :

1°) Que l'apparition du réseau est secondaire à l'innervation sensitive ;

2°) Que le réseau se constitue à partir de cellules qui apparaissent *au contact* des nerfs rachidiens et extérieurement à eux, sans qu'il soit possible de distinguer si ces cellules proviennent des centres nerveux, des gaînes de Schwann ou du mésenchyme ambiant. Il ne m'est pas possible non plus de savoir si les prolongements de ces cellules qui se continuent sans démarcation avec les neurites sympathiques sont d'origine locale (mésenchyme ou gaîne de Schwann) ou d'origine centrale (neuroblaste émigré ou extrémité de croissance d'un neurite appartenant à une cellule sympathique ganglionnaire).

Des recherches discriminatives dans ce sens feront l'objet d'études ultérieures.

IV. — Etude critique du réseau décrit.

L'originalité de la formation neuro-réticulaire que je viens de décrire rend nécessaire une discussion détaillée.

Je tiens tout d'abord à dissiper un malentendu que pourrait faire naître une équivoque nominale : aucune confusion n'est possible entre le réseau ici décrit et d'une part le réseau d'Asvadourova (1931) des têtards d'*Alytes obstetricans*, d'autre part le réseau pigmentaire que l'on observe chez *Bombinator*, *Pelobates*, *Pelodytes* par exemple. Le simple examen de la fig. 9 qui montre le réseau d'Asvadourova coloré au bleu de méthylène et de la figure 10 qui montre le réseau pigmentaire de *Pelodytes punctatus* Daud., imprégné à l'argent, comparativement aux différents aspects donnés dans les autres figures, du réseau nerveux, suffit à dissiper tout malentendu. D'ailleurs, parmi les espèces étudiées, le réseau d'Asvadourova n'existe que chez *Alytes obstetricans* et le réseau pigmentaire (sous cette forme précise) que chez *Pelodytes punctatus*, alors que le réseau nerveux s'observe non seulement chez ces espèces mais encore chez *Rana temporaria*, *Bufo calamita*, *Bufo vulgaris*, *Triton vulgaris*, qui ne contiennent pas de réseau conjonctif ou pigmentaire de cette forme.

Je rappelle également que le réseau nerveux n'offre aucune ressemblance d'allure ni de trajet avec le réseau capillaire et que sa description n'est pas le résultat de la grossière erreur que constituerait la fausse interprétation de capillaires mal imprégnés...

Deux discriminations doivent être plus particulièrement étudiées :

1°) Le réseau ici décrit est-il bien un réseau nerveux ? N'est-il pas un réseau mésenchymateux, précollagène ou de réticuline ?

2°) Si ce réseau est nerveux, est-il un neurosyncytium ou un reticulum neurofibrillaire inclus dans un syncytium schwannien ?

1°) *Le réseau ici décrit est-il bien un réseau nerveux ? N'est-il pas un réseau mésenchymateux, précollagène ou de réticuline ?*

Cette objection est opposée parfois, systématiquement, à toute description de terminaison nerveuse s'écartant des données classiques. Elle ne présente pas de valeur pour qui, familiarisé avec les techniques d'imprégnation, examine les préparations qui ont servi de base à mes descriptions. On se rend compte, au premier coup d'œil qu'il ne s'agit certainement pas de formations conjonctives. Voici cependant quelques arguments permettant d'écarter l'objection : l'élimination complète du tissu conjonctif (la clarté de mes préparations l'atteste) constitue déjà une sérieuse présomption. Il serait bien invraisemblable qu'un réseau mésenchymateux s'imprégnât, électivement, en même temps que les neurites les plus incontestables, au sein d'un milieu, mésenchymateux également, qui, lui, ne s'imprègne pas du tout (seuls les noyaux épithéliaux sont, parfois, imprégnés). De plus, un réticulum mésenchymateux ne présenterait pas ce faciès à mailles aussi lâches, à corps cellulaires si réduits et si espacés. D'ailleurs, les méthodes habituelles (hématoxylines, Van Gieson, vert Lumière) ne mettent en évidence aucun réseau comparable. Enfin, les connexions, ci-dessus rapportées, avec des neurites cheminant dans des nerfs, lèvent tous les doutes : les fibres imprégnées sont bien nerveuses ; ce réseau est bien un réseau nerveux.

2°) *Ce réseau nerveux est-il un neuro-syncytium ou un réticulum neurofibrillaire inclus dans un syncytium schwannien ?*

On pourrait considérer que le réseau mis en évidence est bien un mode de terminaison des fibres sympathiques qui cheminent jusqu'à la périphérie en compagnie des nerfs sensitifs, mais qu'il constitue non pas un neurosyncytium mais un reticulum axonique ou neurofibrillaire dont la gaîne de Schwann, avec ses noyaux, pourrait simuler, par endroits, des cellules (ou des énergides) nerveuses. La possibilité, précédemment signalée, de l'origine schwannienne de ce réseau pourrait constituer un argument en faveur de cette manière de voir.

Je rappelle tout d'abord que l'origine schwannienne n'est que possible, au même titre, exactement, que l'origine mésenchymateuse locale ou l'origine neuroblastique centrale. Rien ne permet, en l'état actuel des recherches de pencher plus volontiers vers l'une ou l'autre de ces hypothèses. Quoi qu'il en soit, l'examen du réseau *constitué* ne paraît exclure l'interprétation schwannienne. En effet, jamais, sur le trajet des fibres du réseau, on ne constate la présence de noyaux du type Schwannien, allongés dans le sens de la fibre, couchés *à côté* de la fibre ou paraissant traversés de part en part par la fibre, suivant les dispositions optiques, comme on en rencontre le long des fibres

rachidiennes (fig. 3). Les noyaux du réseau sont généralement arrondis ; lorsqu'exceptionnellement, l'énergide du réseau est bipolaire (fig. 19), son noyau est bien allongé, mais ne ressemble pas à un noyau schwannien : il est moins aplati et il centre nettement une atmosphère cytoplasmique qui se continue aux deux extrémités par une fibre différenciée. Les faux aspects vaguement cellulaires que pourraient affecter la gaine de Schwann à la bifurcation ou à la ségrégation de fibres nerveuses banales n'offrent pas de noyau ou si, exceptionnellement il s'en trouve un, ce n'est pas avec la fréquence des noyaux du neurosyncytium, des images cellulaires des carrefours du réseau. On ne voit pas non plus comment une gaîne de Schwann pourrait simuler un aspect cellulaire multipolaire tel que celui de la fig. 19.

Enfin, les fibres du réseau sont manifestement nues. Aux quelques carrefours non centrés par une énergide, on ne constate aucune « bavure » schwannienne (fig. 11).

Même donc si le réseau nerveux tire son origine d'un syncytium schwannien, il est un neurosyncytium et non pas un réticulum enveloppé par un syncytium schwannien. La différenciation nerveuse à partir de cellules mésenchymateuses ou même entoblastiques (voir Van Campenhout, 1940) a bien été constatée ; pourquoi la différenciation nerveuse d'éléments schwanniens, dont l'origine neuroblastique paraît établie (cf. Nageotte, 1922) ne serait-elle pas possible ?

L'absence de corps de Nissl dans les énergides (sauf peut-être chez *Triton vulgaris*, cf. fig. 23) ne saurait constituer un argument contre la nature nerveuse du réseau. Les corps de Nissl manquent dans beaucoup de cellules nerveuses (Coelentérés) et même dans des cellules nerveuses des centres des Vertébrés (toutes les cellules dites caryochromes, grains du cervelet, etc...). Le réseau en cause ayant d'ailleurs, très vraisemblablement, une différenciation nerveuse non exclusive, il n'est pas surprenant que le cytoplasme de ses énergides conserve des caractères indifférenciés.

V. — Signification générale des structures étudiées. Confrontation du réseau et du sympathique terminal ici décrits avec les réseaux déjà décrits et les théories émises sur la terminaison du sympathique.

Les structures que je viens de décrire constituent des dispositifs encore inconnus. Nous verrons en quoi elles se rapprochent et en quoi elles diffèrent des schémas qui ont pu déjà être proposés. Mais leur existence n'a été démontrée que sur un matériel réduit : la nageoire des têtards de Batraciens. Peut-on généraliser et considérer que ces structures constituent un mode général de terminaison du sympathique, au niveau des mélanocytes ou même en général ?

Une première critique pourrait naître du fait que le matériel étudié est larvaire et que, par conséquent, les structures révélées sont embryonnaires et ne sauraient être comparées à celles de l'animal adulte. Certes, la queue des têtards d'Anoures est un organe éphémère.

Aussi ai-je étudié dans les mêmes conditions des nageoires de larves d'Urodèles (*Triton vulgaris*) dont la queue est persistante, avec les mêmes résultats. Tout ce que j'ai décrit chez les têtards d'Anoures se retrouve chez la larve de Triton. J'ai également constaté, sans pouvoir l'étudier aussi en détail en raison de l'épaisseur des pièces, la même disposition nerveuse dans la queue de *Triton vulgaris* adulte. Ceci permet d'éliminer l'objection tirée du caractère larvaire du matériel étudié. D'ailleurs, la physiologie des mélanocytes, témoin de l'activité du sympathique, est exactement la même chez les larves de Batraciens que chez les Batraciens adultes et chez les Batraciens que dans l'ensemble des Vertébrés, dans ses grandes lignes (cf. Vilter 1935). On peut donc penser que les structures que les queues de têtards nous permettent d'analyser, en raison des facilités d'observation qu'elles offrent, répondent à un schéma général. Ce schéma apparaît ici à son maximum de simplicité. Peut-être se complique-t-il dans des organes ou des régions moins simples, plus riches en éléments effecteurs divers. Mais il n'y a aucune raison de penser que la queue des têtards, ses mélanocytes et son système nerveux suivent des lois d'organisation et de fonctionnement radicalement différentes de celles des autres régions et des autres Vertébrés ou même des autres animaux. Il est donc légitime, au moins comme hypothèse de travail concrète, de conclure à la généralité des dispositifs décrits : absence d'innervation directe des mélanocytes (des cellules effectrices en général, en dehors des cellules musculaires) ; terminaison du sympathique par un neurosyncytium interstitiel, en continuité avec les fibres postganglionnaires ; probabilité de la transmission chimique de l'influx nerveux par l'intermédiaire du neurosyncytium.

Il faut donc comparer ce dispositif aux schémas donnés, à titre également de généralisation hypothétique, du sympathique terminal.

Rappelons d'abord, sans revenir sur les discussions concernant les réseaux nerveux, que le matériel étudié ici permet de démontrer *directement* l'existence de tels réseaux. Ce qui ne signifie certes pas que tout le système nerveux est réticulaire, mais simplement qu'il existe des réseaux nerveux, directement perceptibles. Il y a là un point doctrinal qui me paraît résolu : l'existence de réseaux nerveux, directement constatée « *in vitro* » par Levi (G.) et H. Meyer (1941) est directement constatée chez l'animal ici.

En ce qui concerne plus spécialement le problème du sympathique terminal, je laisserai de côté, pour le moment, la conception de Langley et de Lapicque (cf. Historique) qui se situe elle-même en dehors de toute étude morphologique. Nous verrons, après les recherches expérimentales si l'appareil terminal du sympathique doit être représenté morphologiquement ou non. Je laisserai également la théorie de Cannon et Bacq (schéma II) qui suppose l'existence de cellules chromaffines que je n'ai pas trouvées dans mon matériel. Restent à envisager comparativement avec ce que j'ai observé, les trois conceptions : des neurones intramuraux, de Stöhr et de Boeke (schéma III, IV, V).

La conception neuronique (neurones intramuraux) ne correspond pas du tout à ce que j'ai observé : absence de neurones, de microgan-

glions intramuraux, présence d'un neurosyncytium. Il faut remarquer que sur coupe, l'aspect réticulaire disparaît et que les énergides du neurosyncytium pourraient très bien être interprétés comme des neurones intramuraux, des microganglions...

Le réseau ici décrit infirme radicalement la théorie de Stöhr : sans pouvoir juger la partie de la théorie de Sthör qui concerne le sympathique ganglionnaire, ma description montre que la terminaison du sympathique se fait par un neurosyncytium et que ce neurosyncytium est *fermé*, isolé des cellules effectrices : il ne se confond en aucun point, comme l'exige la théorie de Stöhr avec ces cellules effectrices.

Comme Boeke, je constate l'existence d'un neurosyncytium interstitiel terminal. Je crois même apporter une démonstration directe de ce que Boeke reconstruit d'après des coupes. Mais l'observation directe me montre d'une part la *continuité* du réseau terminal avec les neurites sympathiques correspondant aux fibres post-ganglionnaires et d'autre part le fait que le réseau est *fermé*, ne forme pas de synapse par des extrémités libres avec les cellules innervées. Si l'on veut parler de synapse, les synapses seraient ici constitués par les espaces interstitiels, entre les énergides du réseau et les cellules effectrices (les mélanocytes).

Enfin, les mêmes constatations prouvent la réalité de la transmission chimique de l'influx nerveux, puisque, nulle part, on ne constate de « terminaisons » par contiguité capables d'exciter physiquement les mélanocytes ou les capillaires.

Le schéma de la figure VI permet de comparer la conception qui résulte de mes recherches avec les autres conceptions schématisées dans les figures I, II, III, IV, V.

Il semble que les auteurs qui ont étudié les terminaisons du sympathique n'aient pas établi les dispositifs trouvés ici en raison des méthodes qu'ils ont suivies. Même avec des imprégnations complètes, la méthode des coupes, universellement employée masque obligatoirement la continuité des formations réticulaires. Mon schéma coïncide, dans une large part avec celui de Boeke mais il s'en éloigne justement dans la mesure où Boeke a reconstruit ce qu'il n'a pas directement observé, ou bien sur le point que lui a caché la méthode des coupes : la « fermeture » du réseau et sa continuité avec les fibres sympathiques postganglionnaires. Le matériel utilisé par Boeke et les auteurs en général constitue également une difficulté particulière en raison de la complexité d'analyse qu'il présente (1).

Les quelques recherches expérimentales qui vont suivre vont confirmer la signification physiologique d'appareil terminal du réseau nerveux sur lequel j'ai insisté. J'ai peut-être un peu anticipé, pour rapprocher mes résultats des schémas proposés, afin de mieux préciser les données morphologiques avant toute étude expérimentale.

(1) Il est d'ailleurs possible qu'à une innervation générale indirecte s'ajoute, pour les fibres musculaires, une innervation directe. Le schéma que je donne ici ne tient pas compte de la spécialisation musculaire.

TROISIÈME PARTIE.

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES.

Les conclusions purement morphologiques précédemment tirées doivent être soumises à un contrôle expérimental. On saisit bien, directement, par l'observation, que le sympathique se termine par des réseaux, comme il a été dit ; mais ces réseaux sont-ils bien les organes qui assurent l'innervation des mélanocytes et représentent-ils bien l'appareil terminal sensible aux sympathicomimétiques (à l'adrénaline par exemple) ?

L'expérience idéale consisterait à supprimer le réseau nerveux et à chercher si, dans ces conditions, les mélanocytes réagissent encore à l'adrénaline ou non. On saurait alors si, selon la conception de Langley et de Lapicque ce sont les mélanocytes eux-mêmes qui réagissent, directement, à l'adrénaline ou si, au contraire, c'est un appareil nerveux interstitiel qui est excité et transmet cette excitation aux mélanocytes. Mais cette expérience est irréalisable : le caractère interstitiel du réseau nerveux terminal le rend indissociable des mélanocytes. On pourra cependant obtenir une conclusion valable en cherchant si, dans des conditions où les mélanocytes ne réagissent pas à l'adrénaline, le réseau est présent ou non. On observe de tels mélanocytes ne réagissant pas à l'adrénaline au cours de la régénération de nageoires amputées.

Cette première série d'expériences devra être complétée par une deuxième série : dans une portion de nageoire isolée du système nerveux exogène, on cherchera si la persistance de la réaction des mélanocytes à l'adrénaline coïncide ou non avec la persistance du réseau nerveux interstitiel. Nous pourons vérifier, par la même occasion, si ce réseau est trophiquement indépendant du sympathique ganglionnaire, condition fondamentale d'un appareil terminal.

Mes recherches expérimentales ont donc eu pour but de répondre aux deux questions suivantes :

1°) Ce réseau nerveux est-il ou n'est-il pas présent, à l'exclusion de toute autre formation nerveuse, dans les jeunes régénérats de nageoire dont on sait que les mélanocytes ne se contractent pas en présence d'adrénaline ? S'il est présent, à l'exclusion de toute autre formation nerveuse, c'est qu'il ne représente sûrement pas l'appareil ter-

minal nécessaire et suffisant à transmettre l'action sympathicomimétique ; un autre mécanisme est à chercher. De même s'il est présent en même temps que d'autres formations nerveuses. S'il est absent, même si d'autres formations nerveuses sont présentes, à condition que ces autres formations nerveuses soient bien les fibres sensitives dont nous avons vu qu'elles constituaient exclusivement tout ce qui n'est pas sympathique, le réseau représente bien l'appareil terminal.

2°) Le réseau nerveux subsiste-t-il après isolement d'une portion de nageoire, alors que les mélanocytes continuent à réagir à l'adrénaline, ou participe-t-il à la dégénérescence des fibres sympathiques. S'il a disparu, c'est qu'il ne jouait aucun rôle d'innervation des mélanocytes et que les mélanocytes réagissent directement à l'adrénaline. S'il persiste, se révélant ainsi indépendant trophiquement du sympathique ganglionnaire, c'est qu'il est bien l'organe d'innervation des mélanocytes et répond bien à la notion d'appareil terminal.

Les résultats concordants de ces deux séries d'expériences nous permettront de conclure.

I. — Première série d'expériences.

Etude des nageoires en régénération.

Nakamura (1930) a montré que, lorsque la partie postérieure des queues de têtards d'*Alytes obstetricans* se régénère après section, la région régénérée de la nageoire paraît d'abord claire, puis se pigmente plus intensément que la nageoire normale. Cet état pigmentaire spécial se maintient assez longtemps après que la queue sectionnée a repris sa forme normale (jusqu'à 4 mois parfois). Puis la pigmentation anormale disparaît et la nageoire reprend son aspect habituel. L'hyperpigmentation est dûe à une abondance de mélanocytes libres et étalés. Elle cesse par la contraction progressive de ses mélanocytes et non par leur disparition.

Nakamura avait déjà supposé que ce phénomène était dû au retard de la régénération du système nerveux sympathique, par rapport aux autres tissus : les mélanocytes seraient étalés, dans le régénérat jeune parce qu'ils ne subissent pas l'action sympathique mélanocontrictrice ; ils se contractent dès que la croissance nerveuse permet à cette influence de s'exercer à nouveau. Pour préciser cette idée, Nakamura fit agir une solution d'adrénaline sur les queues de têtards régénérées et constata que, tandis que les mélanocytes des régions normales se contractaient, les mélanocytes des régions nouvellement régénérées ne se contractaient pas. Pour Nakamura, il y avait là la preuve d'une absence d'innervation.

J'ai repris ces expériences, dans le but d'étudier histologiquement, avec les techniques indiquées précédemment, le système nerveux des portions régénérées. Dreyfuss a déjà effectué (1937) des recherches dans ce sens. Pour les motifs indiqués dans l'historique (voir Première

partie), il n'est pas possible de tirer de conclusions convaincantes de ses recherches.

La nécessité de longues observations oblige à rejeter pour ces expériences les têtards à métamorphose rapide. Seul l'*Alytes* convient. Je n'insisterai pas sur le détail de l'expérimentation ; celle-ci est très simple : section de l'extrémité caudale. En quelques jours, on observe une régénération. Des nageoires régénérées sont prélevées, après examen des réactions en présence d'adrénaline (je me suis toujours servi d'ampoules d'adrénaline au 1/1.000) :

1°) 1 mois après la section : à ce stade, on observe toujours l'hyperpigmentation et l'absence de réaction à l'adrénaline des mélanocytes étalés. L'examen histologique, dans les conditions indiquées précédemment, montre nettement que tout le système nerveux s'arrête brusquement au contact du régénérat (fig. 28).

2°) Deux mois après la section : on observe encore l'hyperpigmentation, mais celle-ci tend à être repoussée marginalement. On constate toujours que les mélanocytes étalés de la zone hyperpigmentée ne réagissent pas à l'adrénaline. L'examen histologique montre, à l'union de la queue normale et de la queue régénérée, que les fibres rachidiennes commencent à envahir le régénérat alors que le réseau reste interrompu au niveau de la zone hyperpigmentée. Dans la zone occupée par les neurites en voie de croissance, les mélanocytes ne se contractaient pas.

3°) Quatre mois après la section : les extrémités caudales régénérées ont repris un aspect normal ; l'hyperpigmentation a disparu, sauf, parfois, quelques petites taches à l'extrême périphérie. A ce stade, les mélanocytes se contractent sous l'action de l'adrénaline. L'examen histologique montre que tout le système nerveux s'est reconstitué, y compris le réseau interstitiel.

Cette double concordance : absence du réseau nerveux et de la réaction des mélanocytes à l'adrénaline d'une part, et, d'autre part, présence du réseau nerveux dès que les mélanocytes se contractent à nouveau sous l'influence de l'adrénaline, démontre le rôle d'appareil terminal de ce réseau. Les images intermédiaires (croissance des fibres rachidiennes avant reconstitution du réseau dans une zone où les mélanocytes ne se contractent pas encore sous l'influence de l'adrénaline) permettent d'éliminer la possibilité d'intervention d'autres « terminaisons » nerveuses.

II. — Deuxième série d'expériences.

Etude des portions de nageoire isolées.

Si l'on fait une section dans une région quelconque de la nageoire des têtards, de manière à isoler certainement une portion de nageoire des fibres nerveuses d'origine rachidienne ou pararachidienne, et, par conséquent des fibres sympathiques post-ganglionnaires, on obtient, dans la région isolée, la dégénérescence de toutes les fibres nerveuses

exogènes, et par conséquent des fibres sympathiques post-ganglionnaires. On peut alors étudier comparativement la réaction des mélanocytes et la destinée du réseau. Cette étude est en quelque sorte la contrepartie de la précédente.

Pour être certain que toutes les fibres de la région qu'on veut isoler dégénèreront, il faut, étant donné la récurrence fréquente, pratiquer une section dessinant un angle droit dont un des côtés, perpendiculaire à l'axe, unit cet axe à la périphérie et l'autre côté, parallèle à l'axe, suit cet axe sur trois millimètres environ en arrière de la première section. Dans ces conditions, on obtient un lambeau qui continue de vivre et ne se cicatrise par régénération que très lentement. Dans ce lambeau, tous les neurites trophiquement dépendant des centres rachidiens ou para-rachidiens vont dégénérer. Un grand nombre de sections doivent être pratiquées si l'on veut obtenir quelques pièces utilisables : souvent en effet, les lambeaux réalisés se déchirent, tombent ou se nécrosent.

Les mélanocytes du lambeau présentent d'abord un étalement. Cet étalement ne dure que quelques heures à quelques jours. A tous moments, jusqu'à un mois après la section, les mélanocytes se contractent sous l'influence de l'adrénaline. L'examen histologique au trentième jour montre la persistance d'un réseau nerveux, alors qu'aucun neurite n'a subsisté.

La persistance du réseau nerveux après section et dégénération des fibres postganglionnaires, concordant avec le maintien de la sensibilité à l'adrénaline des mélanocytes démontre la signification d'appareil sympathique terminal du réseau.

QUATRIÈME PARTIE.

CONFRONTATION DES RÉSULTATS DE CES RECHERCHES ET DE QUELQUES DONNÉES DE BIOLOGIE PIGMENTAIRE ET DE BIOLOGIE NEURO-VÉGÉTATIVE. CONFIRMATIONS ET HYPOTHÈSES.

Il est intéressant de rechercher comment les données concrètes que je me suis efforcé d'apporter peuvent s'intégrer dans l'ensemble de nos connaissances sur la biologie pigmentaire et sur la biologie neuro-végétative en général. Je me contenterai d'indiquer sommairement les principaux points qui m'ont paru pouvoir bénéficier de mes résultats; chacun de ces points mériterait à lui seul de longs développements et de nouvelles recherches.

I. — Système nerveux et mélanocytes.

Les faits que j'ai rapportés précisent nos connaissances sur les relations histologiques entre système nerveux et mélanocytes. On saisit bien, sur le matériel simple que j'ai étudié, comment le sympathique se termine à distance des mélanocytes par un réseau neurosyncytial et comment les énergides de ce réseau peuvent, par neuricrinie, transmettre aux mélanocytes et aux chromatocytes en général, les diverses excitations nerveuses dont on connaît le rôle dans les mouvements pigmentaires, les changements de couleur des animaux.

Plusieurs points me paraissent confirmés, voire éclairés par la connaissance de ces rapports neuro-mélanocytaires :

1°) L'hypothèse de la transmission chimique de l'influx nerveux reçoit une confirmation directe. On saisit comment le cytoplasme non différencié en neurofibrilles du réseau peut sécréter une neurohumeur qui agira sur les mélanocytes d'autant plus intensément que ces mélanocytes seront plus rapprochés de la source de cette neurohumeur : ainsi, comme l'a vu Stutinsky (1931), les mélanocytes dermiques de

la Grenouille (plus près du réseau) se contractent plus et plus tôt que les mélanocytes épidermiques.

2°) Les résultats de ces recherches résolvent cette contradiction qui existe entre le fait de l'innervation des mélanocytes et le fait de l'influence du système nerveux de leur nouvel emplacement sur les mélanocytes émigrés ou greffés. L'absence de liaison anatomique du type habituellement envisagé, que montre nettement mes recherches est démonstratif à cet égard : il est bien évident que les mélanocytes émigrés ou greffés subiront à leur nouvelle place l'influence du réseau local, influence subordonnée elle-même aux connexions nerveuses de ce réseau.

3°) On comprend aussi comment les mélanocytes continuent à répondre à l'action de l'adrénaline et des autres sympathicomimétiques, lorsqu'ils sont isolés : aucune intervention ne peut en effet dissocier les mélanocytes du milieu ambiant contenant des éléments du réseau nerveux, sensibles à l'adrénaline. Les résultats de culture, qui peuvent paraître contradictoires, s'éclairent lorsqu'on sait que, suivant les cas, la portion prélevée peut contenir ou non des fragments de réseau, ce qui entraîne une persistance plus ou moins longue ou une absence de réaction des mélanocytes à l'adrénaline. On peut légitimement penser que le fait que les mélanocytes de *Carassius vulgaris* ne réagissent plus à l'adrénaline au bout de quatre jours (Verne et Vilter) est lié à ce que ce temps est nécessaire à la dissociation, *in vitro*, des mélanocytes et de leur atmosphère conjonctivo-neuro-réticulaire.

4°) L'influence du système nerveux sur le dessin pigmentaire (cf. Historique) est également confirmée et précisée par les dispositifs histologiques ici décrits. J'ai constaté en effet qu'il y avait un balancement entre réseau terminal et mélanocytes. On peut penser que, l'influence inhibitrice du système nerveux sur les mélanocytes s'exerçant par la neurohumeur sécrétée par les énergides du réseau terminal, la présence même de ces énergides empêche, dans la sphère d'action de leur sécrétion, soit le développement soit l'étalement des mélanocytes. D'où le déterminisme nerveux du dessin pigmentaire et son aspect histologique : le balancement signalé. Notre matériel nous a montré ainsi que la polarisation dorso-ventrale de la pigmentation était l'inverse de la polarisation dorso-ventrale du réseau nerveux terminal.

Les expériences de régénération de la queue de têtard d'Alytes, en montrant la disparition de l'hyperpigmentation au fur et à mesure que se reconstitue le réseau nerveux interstitiel établissent nettement la relation de cause à effet entre la croissance du réseau et l'inhibition pigmentaire, facteur essentiel du dessin.

5°) En liaison avec cette influence, on comprend le rôle inhibiteur de la mélanogénèse que joue le système nerveux. On aperçoit comment, par sa neuricrinie (à préciser, mais dans un sens bien défini depuis la connaissance du neurosyncytium terminal interstitiel), le réseau nerveux peut agir sur le métabolisme cellulaire par l'atmosphère chimique locale qu'il produit. Il y a là une voie ouverte à la recherche histochimique, qui pourra permettre de préciser un aspect jusqu'ici

assez mystérieux de l'activité nerveuse : influence sur le métabolisme même.

6°) Le fait que le neurosyncytium décrit ne forme pas un vaste réseau continu mais se décompose en systèmes clos isolés (répondant bien à la notion de neural de Schroeder) permet de rendre compte des actions locales si remarquables dans la biologie et la pathologie pigmentaire (réactions locales, troubles pigmentaires localisés, vitiligo, hyperpigmentations, etc...). Une voie est ouverte dans ce sens à la recherche.

II. Système nerveux et réactions hormonales.

En ce qui concerne les problèmes endocriniens, certains éclaircissements pourraient provenir des faits établis au cours de ces recherches.

On sait que la plupart des hormones ont une action régionale et non tissulaire (à part l'hormone mélanotrope de l'hypophyse qui paraît agir électivement et directement sur tous les mélanocytes). Cette notion, particulièrement précisée par Champy (1921) à l'occasion des effets de la thyroïdisation sur les têtards d'Anoures entraîne la nécessité de l'existence de « sensibles locales », suivant l'expression de Champy, expliquant le caractère régional des réactions hormonales. On peut se demander avec Champy et Dreyfuss (1937), Champy, R. et C. Coujard (1941 a et b), Coujard (1941) si le système nerveux ne réalise pas ces sensibles locales. A l'appui de ces conceptions, les auteurs précités insistent sur l'existence de ganglions sympathiques à l'intérieur même d'organes subissant l'influence morphogènes d'hormones en général, d'hormones sexuelles en particulier : ganglion prostato-déférentiel du Triton, prostato-vésiculaire du Cobaye, cellules ganglionnaires de l'utérus (Keiffer), de la prostate du Cobaye, des bulbes de plumes d'Oiseaux. Les dessins publiés, s'ils montrent des formations d'allure nerveuse, ne permettent généralement pas de se faire une opinion précise sur le mode de terminaison de ces cellules nerveuses. Peut-être s'agit-il là de structures comparables à celles que j'ai pu mettre en évidence dans les nageoires de têtards, mais dont les méthodes utilisées (coupes et iodure d'osmium ou Bielchowski) ne permettent pas de montrer la continuité. Il me semble que les faits que j'ai rapportés peuvent permettre d'appuyer, voire de confirmer les vues de Champy et de ses élèves concernant le rôle du système nerveux dans les actions hormonales :

1°) Nous avons vu en effet, comment le réseau nerveux interstitiel pouvait avoir un rôle trophique, actif, en inhibant la mélanogénèse, passif en libérant la mélanogénèse par la cessation de son action. Tout celà sur un terrain *local*.

2°) L'adrénaline est une hormone. Or, l'expérience nous a montré que la présence du réseau nerveux est nécessaire à l'action de cette hormone sur les mélanocytes. Nous avons vu, côte à côte, dans les

queues de têtard régénérées, l'action de l'adrénaline se manifester ou non, sur les mélanocytes, suivant que ceux-ci se trouvaient ou non au voisinage d'éléments du réseau nerveux interstitiel. Il y a là le schéma d'un mode d'action du système nerveux dans les actions hormonales. Le réseau nerveux terminal interstitiel, du type ici décrit, apparaît comme le seul appareil nerveux susceptible, et par son emplacement et par sa structure, de jouer un rôle trophique qu'une riche expérimentation, depuis Claude Bernard jusqu'à nos jours permet de contester aux formations classiques du système nerveux (y compris les micro-ganglions intramuraux).

Ce réseau nerveux terminal, par son caractère interstitiel, indissociable chirurgicalement des cellules environnantes, doit être recherché dans l'ensemble des organes effecteurs d'actions sympathiques, pharmacologiques et hormonales. Son existence générale peut nous orienter vers la compréhension de mécanismes encore obscurs et nous ouvrir de nouvelles voies de connaissance et d'action sur les phénomènes biologiques.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS.

Après un bref rappel historique des travaux sur les rapports du système nerveux avec les mélanocytes et sur le problème général du sympathique terminal, j'ai exposé mes recherches dont voici le bref résumé et les conclusions :

I. — Recherches morphologiques.

1° L'étude de tout le système nerveux de la nageoire des têtards de Batraciens, examinée « *in toto* » après technique d'imprégnation à l'argent garantissant la révélation élective et complète de la totalité des éléments nerveux, permet de préciser le mode de terminaison du sympathique et, plus particulièrement l'innervation des mélanocytes.

2°) Ni les mélanocytes, ni les xanthocytes, ni les capillaires, seuls éléments effecteurs d'action sympathique dans le matériel étudié, ne reçoivent d'innervation directe.

3°) Toutes les fibres myélinisées, issues de l'axe rachidien, s'épanouissent dans l'épiderme en bouquets de minces fibres terminées chacune par un bouton. Ce sont des fibres sensitives correspondant aux cellules des ganglions spinaux (protoneurone sensitif).

4°) Les fibres sympathiques (amyéliniques), en relation avec les cellules sympathiques ganglionnaires, cheminent avec les fibres sensitives, constituant des nerfs mixtes. Ces fibres sympathiques abandonnent isolément les nerfs mixtes et se terminent en se continuant par un réseau neurosyncytial interstitiel fermé : des groupes de deux ou plusieurs fibres forment, avec leur réseau terminal des systèmes autonomes correspondant à la notion de neural de Schroeder.
L'originalité de ce dispositif a nécessité une étude critique qui a fait l'objet d'un chapitre spécial.

5°) Les mélanocytes ne peuvent recevoir l'influence du système nerveux que par l'intermédiaire du réseau terminal, seule terminaison du sympathique. L'existence d'une neurohumeur sécrétée par les énergides du réseau est donc nécessaire.

6°) On observe un balancement net entre mélanocytes et réseau terminal : le nombre des mélanocytes est en raison inverse du nombre des énergides du réseau. On n'observe jamais d'énergide dans

la « zone » d'un mélanocyte. Il y a moins de mélanocytes et plus d'énergides du neurosyncytium chez *Alytes obstetricans* que chez *Rana temporaria*. Il y a plus de mélanocytes et moins d'énergides du réseau nerveux dans la nageoire dorsale que dans la nageoire ventrale, chez une même espèce.

7°) Cette disposition du sympathique terminal, mise en évidence dans les nageoires des têtards de Batraciens, en raison des conditions d'observation particulièrement favorables qu'offre ce matériel, n'est pas spéciale à des organes larvaires transitoires ; on l'observe également dans la nageoire des larves de *Triton vulgaris*, dont la queue est définitive et également dans la queue de *Triton vulgaris* adulte. Elle correspond à un mode général d'innervation des mélanocytes puisque les rapports fonctionnels entre mélanocytes et système nerveux sont les mêmes chez les larves de Batraciens et dans la queue des Tritons adultes que partout ailleurs, chez les Vertébrés.

8°) On peut se demander s'il ne s'agit pas là d'un dispositif plus général encore et si le neurosyncytium terminal observé ici n'est pas le schéma de la terminaison du sympathique, schéma qui ne ferait que se compliquer dans les régions ou les organes plus différenciés.

9°) Ce schéma coïncide partiellement avec la conception de Boeke du sympathique terminal : il comporte, comme elle, un neurosyncytium interstitiel terminal il s'en distingue : a) par la continuité que j'ai observée directement entre le neurosyncytium et les fibres sympathiques postganglionnaires, b) par l'absence de terminaisons libres.

Il est possible que les divergences avec les auteurs et avec Boeke proviennent de ce que les terminaisons du sympathique sont habituellement étudiées par la méthode des coupes qui masque la structure réticulaire et créé de fausses terminaisons libres, et aussi de ce que l'on s'adresse à des formations trop complexes et trop élaborées.

II. — Recherches expérimentales.

Le neurosyncytium ici décrit correspond à l'appareil terminal du sympathique des physiologistes, intermédiaire entre les actions sympathiques ou pharmacologiques et les cellules effectrices. En effet :

1°) Dans les nageoires d'*Alytes* régénérées, un mois après amputation, les mélanocytes sont étalés (hyperpigmentation) et ne réagissent pas à l'adrénaline. L'étude histologique « *in toto* » montre que le réseau nerveux terminal ne s'est pas encore reconstitué. Au contraire, lorsque les mélanocytes réagissent à l'adrénaline et ne sont plus étalés (disparition de l'hyperpigmentation), l'examen histologique montre que le réseau nerveux terminal s'est reconstitué (3 à 4 mois après l'amputation).

2°) Dans les portions de nageoires isolées des fibres postganglionnaires, les mélanocytes continuent de réagir à l'adrénaline. L'examen histologique montre la persistance du réseau nerveux interstitiel, après

dégénérescence de tous les neurites d'origine rachidienne ou para-rachidienne.

III) Les notions établies par les recherches rapportées ici permettent de confirmer et de préciser quelques points de biologie pigmentaire et de biologie neuro-végétative ; elles permettent d'orienter de nouvelles recherches et de poser des hypothèses de travail concrètes.

1°) Confirmation de l'hypothèse de la transmission chimique de l'influx nerveux. Précision des éléments qui doivent sécréter la neuro-humeur (énergides du neurosyncytium).

2°) Résolution de la contradiction entre le fait de l'innervation des mélanocytes et le fait de l'influence du système nerveux local, de leur nouvel emplacement, sur les mélanocytes émigrés ou greffés.

3°) Explication des résultats contradictoires des réactions des mélanocytes en culture à l'adrénaline.

4°) Précision de l'influence du système nerveux sur le dessin pigmentaire et la mélanogénèse.

5°) Bases de recherches sur le rôle trophique du système nerveux interstitiel dans les réactions hormonales.

Travail des Laboratoires d'Histologie de la Faculté de Médecine de Paris (Prof[r] Champy) *et de la Station de Marseille* (*Endoume*) (Prof[r] G. Petit).

BIBLIOGRAPHIE.

Aburel et Chauchard (A. et B.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1931, t. **107**, p. 1036.
Asvadourova (N.). — *Arch. Anat. microsc.*, 1913, t. **15**, p. 153-314.
Babak (E.). — *Archiv für die gesamte Physiologie*, 1910, Bd. 131, s. 87-118.
Bacq (Z. M.). — *Association des Physiologistes*, 1934.
Bacsich. — *Ann. d'Anat. Path.*, 1933, t. **10**, p. 1117.
Ballowitz (E.). — *Zeitschr. f. wiss. Zool.*, 1893, Bd. 56, s. 1.
Barbour and Spaeth. — *Journ. pharm. exp. Ther.*, 1917, vol. 9, p. 20.
Bethe. — a) *Arch. f. mikr. Anat.*, 1895, Bd. 44.
Bethe. — b) Allgemeine Anatomie und Physiologie des Nervensystem. Leipzig, 1903.
Biedermann. — *Pflügers Arch.*, 1892.
Bimmermann (E. H.). — *Inaug. Dissert.* (*Thèse*), *Strasbourg*, 1878.
Boeke (L. D.). — *Med. Klin.*, 1925, n° 16, p. 235.
Boeke (L. D.). — *Zeitschr. mikr. Anat. Forsch.*, 1933, Bd. 33, s. 23.
Boeke (L. D.). — *Bull. d'Histol. appliquée*, 1934, t. **11**, p. 221.
Boeke (L. D.). — *Nova Acta Leopoldina*, 1935, t. **1**, p. 209.
Boeke (L. D.). — *Ann. d'Anat. path. etc....*, 1940, t. **16**, pp. 961-995.
Bozler (E.). — *Zeitschrift für Zellforsch. und mikrosk. Anat.*, 1927, Bd. 5.
Brodie et Dixon. — *J. of Physiol.*, 1904, t. **30**, p. 476.
Cajal (R. Y.). — Histologie du système nerveux de l'Homme et des Vertébrés. 2 vol. Paris, Maloine, 1911.
Cajal (R. Y.). — *Trav. d. Lab. d. Invstig. Biol. Univ. Madrid.* 1935, p. 380.
Cannon (W. B.) et Bacq (Z. M.). — *Amer. J. physiol.*, 1931, t. **96**, p. 392.
Cardot et Laugier. — In « Traité de Physiologie » par Roger et Binet. Masson, Paris, 1933, p. 124 du t. **9**.
Caridroit (F.) et Regnier (V.). — *Revue scientifique*, mars 1941, n° 3, p. 177.
Carnot. — Thèse de Doctorat ès Sciences, Paris, n° 269, 1896.
Van Campenhout (E.). — *Bull. de l'Ac. Roy. de Méd. de Belgique*, mars 1940, t. **3**.
Chahovitch (X.). — *Bull. bimens. Soc. Linnéenne Lyon*, 1925, p. 22.
Champy (C.). — *Arch. de Morph. gén. et exp.*, 1921, fasc. 4. (Paris. Doin).
Champy (C.), Coujard (R.) et Coujard (C.). — a) *Ann. d'Endocrin.*, 1941, t. **2**, n° 3, p. 129-145.
Champy (C.), Coujard (R.) et Coujard (C.). — b) *C. R. Soc. Biol.*, 1941, t. **135**, p. 938.
Champy (C.) et Demay (M.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. **112**, p. 865.
Champy (C.) et Dreyfuss (A.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1937, t. **124**, p. 640.
Chauchard (A. et B.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1926, t. **95**, p. 370.
Chauchard (P.). — Thèse Médecine Paris, 1940.
Collin (R.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1936, t. **122**, p. 669.
Coujard (R.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1941, t. **135**, p. 1149.
Crisan (C.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. **118**, p. 1503.
Demoor (J.). — *Arch. intern. de Physiol.*, 1913, vol. 13, p. 187-207.
Dogiel (A. S.). — *Arch. f. mikr. Anat.*, 1891, Bd. 38.
Dogiel (A. S.). — *Arch. f. mikr, Anat.*, 1893, Bd. 41.
Dogiel (A. S.). — *Anatom. Anzeiger*, 1895, n° 16.
Dreyfuss (A.). — Thèse de Médecine Paris, 1937.

Eberth. — *Fortschr. der Medicin*, 1893, Bd. 11.
Eberth et Bunge (R.). — *Arch. f. Mikr. Anat.*, 1895, Bd. 46, s. 370.
Ehrmann (S.). — *Stzberichte d. K. Akad. d. Wissenschaft zu Wien*, 1881, Bd. 84, III. Abst.
Ehrmann (S.). — *Arch. f. Dermat. u. Syphil.*, 1892.
Elias (H.). — *Ztschr. mikrosk. Anat. Forsch.*, 1937, pp. 359-416.
Elliot. — *J. of Physiol.*, 1905, t. 32, p. 401.
Fischel. — *Arch. f. mikr. Anat.*, 1896, Bd. 47.
Fischel. — *Anatom. Hefte*, 1901, p. 51-53.
Florentin (P.). — *Bull. Soc. Sc. Nancy*, 1936, nouv. série, p. 68-75.
Franz (V.). — *Ztschr. Zellforsch.*, 1935, p. 150.
Fuchs (R. F.). — *Biol. Ztrbl.*, 1906, p. 863 et p. 888.
Garrelon, Santenoise, Merklen et Vidakovitch. — In Traité de Physiologie de Roger et Binet. Paris, Masson. 1935, t. X_2, p. 637.
Gaupp (E.). — In « Anatomie des Frosches » par Ecker et Wiedershein. Braunschweig, 1896-1904.
Giersberg. — *Zool. Anz. Supplementband*, 1934, p. 7.
Gilson. — *J. Exp. Zool.*, 1926, vol. 45, p. 415-447.
Golovine. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1907, t. 21, p. 858.
Grigorieff (L. M.). — *Arch. exp. Zellfors.*, 1931, Bd. 11, s. 483-519.
Gros (V.). Cité par Bertrand (I.). — In « Techniques histologiques de neuropathologie ». Paris, Masson, 1930.
Hadzi. — *Arbeiten aus dem zool. Institut, Wien*, 1909, t. 17, p. 295.
Harless (E.). — *Ztschr. f. Wiss. Zool.*, 1854.
Havet. — *La Cellule*, 1901, vol. 18, p. 1.
Hering und Hoyer. — *Ztrbl. f. d. med. Wiss.*, 1859, t. 7, p. 49.
Herrick (E. H.). — *Biol. Bull.*, 1933, p. 304-308.
Hill (C. J.). — *Phil. trans. roy. Soc., London*, 1927, Sér. B, p. 215.
Hogben (L.). — a) The pigmentary effector system. *London, Oliver and Boyd*, 1924.
Hogben (L.). — b) *British J. exp. Biol.*, 1924, p. 249.
Hoocker (D.). — *Ztschr. f. allg. Physiol.*, 1913, p. 93.
Hulanicka (R.). Cité d'après Stutinsky (1939). — *Bull. Inter. Ac. Sc. et L. Cracovie*, 1912, p. 337.
Jarisch. — *Arch. f. Dermatol. u. Syphil.*, 1891, Bd. 23.
Jarisch. — *Ibid.*, 1892, Bd. 24.
Kahn (R. H.). — *Pflüger's Arch.*, 1922, p. 337.
Kahn et Lieben. — *Arch. f. Physiol.*, 1907, t. 112, p. 104.
Karasek (F.). — *Biol. generalis* (*Wien*), 1933, p. 403.
Keiffer (H.). — *Ann. et Bull. de la Soc. Roy. des Sc. Médic. et Natur. de Bruxelles*, 1932, n° 3 et 4.
Keiffer (H.). — *Bull. de l'Acad. Roy. de Méd. de Belgique*, mars 1934 et déc. 1935.
Keiffer (H.). — *Bull. de l'Acad. roy. de Méd. de Belgique*, 1938, p. 419-444.
Kleinholz. — *J. of exp. Biol.*, 1938, t. 15, f. 4, p. 474-499.
Kobayashi (E.). — *Fol. pharmacol. jap.*, 1928, p. 271 et 280.
Kodis. — *Arch. für Physiologie*, Suppl. Bd., 1889.
Koenigs (G.). — Th. Sc. Paris, 1915.
Koltzoff (N.). — *Arch. f. exp. Zellforsch.*, 1928, p. 107.
Kretschmer (E.). — *Arch. mikr. Anat.*, 1924, p. 4.
Krizenecky (J.). — *Arch. mikr. Anat.*, 1924, p. 621.
Kropp (B.). — *J. exp. Zool.*, 1927, p. 289.
Langley (J. N.). — *J. of Physiol.*, 1905-06, t. 33, p. 374.
Langley (J. N.). — The autonomic nervous system. Cambridge, 1921.
Lapicque (L. et M.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1924, t. 91, p. 368.
Lapicque (L.) et Boigey (M.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1912, t. 72, p. 367.

Latarjet (R.). — *Biologie Médicale*, 1938, vol. 28, p. 65-104.
Lawrentjew (B. J.). — *Zeitschr. mikr. anat. Forsch.*, 1926, Bd. 6, p. 467-488.
Lawrentjew (B. J.). — a) *Zeitschr. mikr. anat. Forsch.*, 1929, Bd. 16, p. 383-411.
Lawrentjew (B. J.). — b) *Ibid.*, 1929, Bd. 18, p. 233-262.
Leszczinski. — *Archives internationales de Pharmacologie et de Thérapeutique*, 1933, p. 89.
Levi (G.). — Cf. référence suivante, 1917.
Levi (G.) et Meyer (H.). — *Archives de Biologie, Liége*, 1941, t. 52, fasc. 2, p. 133-278.
Leydig. — Die in Deutschland lebenden Arten der Saurien. Tübingen, 1872.
Leydig. — *Arch. f. Mikr. Anat.*, 1873, Bd. 9.
Leydig. — *Arch. f. Mikr. Anat.*, 1876, Bd. 12.
Lieben. — *Zentralblatt f. Physiol.*, 1906, Bd. 20.
Lister. — *Phil. Trans. Roy. Soc. London*, 1857,
Lode. — *Sitz. d. Akad. d. Wiss. zu Wien*, 1890, Bd. 99.
Loewi. — *Pflüger's Archiv*, 1921, vol. 189, p. 239-242.
Loewi. — *Ibid.*, 1922, vol. 193, p. 201-213.
Loewi. — *Klin. Wschr.*, 1924, p. 324.
Loewi. — *Skand. Arch. f. Physiol.*, 1926, vol. 149, p. 172.
Millot (J.). — *Bull. Biol. France et Belgique*, 1923, p. 261.
Meirowski. — *Arch. f. Dermatol. u. Syphil.*, 1921 (d'après Vilter, 1939).
Morin (G.). — *Médecine*, sept. 1933, p. 713.
Murisier. — *Revue Suisse de Zoologie*, 1920-21, vol. 28.
Nageotte. — L'organisation de la matière dans ses rapports avec la vie. Paris, Alcan, 1922.
Nakamura (T.). — *Bull. Biol. France et Belgique*, 1930, t. 64, fasc. 4.
Negre. — *C. R. Soc. Biol.*, 1906, t. 61, p. 26.
Okada (M.). — *Okayama Igakkai Zazzhi*, 1928, p. 102 (d'après Stutinsky).
Okamura (C.). — *Zschr. mikr. anat. Forsch.*, 1934, Bd. 35, s. 218-253.
Parker (G. H.). — The elementary nervous system. Philadelphie et London, Lippincotte C°, 1919.
Parker (G. H.). — Humoral agents in nervous activities, with special reference to chromatophores. Cambridge University Press, 1932.
Parker (G. H.). — *Proc. Nat. Acad. Sci. Washington*, 1933, t. 19, f. 175, p. 1771.
Parker (G. H.). — a) *Science*, mai 1934, p. 428.
Parker (G. H.). — b) *J. of exp. Biol.*, 1934, t. 11, p. 81-88.
Parker (G. H.). — *Cold Spring Harbor symposia on quant. biol.*, 1936, t. 4, p. 358.
Parker et Porter. — *J. exp. Zool.*, 1933, t. 66, p. 303.
Perotti. (Cité par Stutinsky). — *Atti della Soc. It. Milano*, 1928.
Plate (L.). — Allgemeine Zoologie und Abstammungslehre. Iena, Gustav Fischer. 1922, 3e partie, p. 370.
Policard (A.). — *Journal de Médecine de Lyon*, 1936, n° 388, p. 163.
Pouchet (Ch.). — *Journ. d'Anat. et de Physiol.*, 1876, t. 12.
Prentiss. — *Arch. f. mikr. Anat.*, 1903, Bd. 52.
Puente (J. J.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1927, t. 97, p. 602.
Rabl (H.). — *Anat. Anzeig.*, 1895, Bd. 10.
Roussy et Mosinger. — *La Presse Médicale*, 1937, n° 66, p. 1187.
Rynberk (Van). — *Arch. Fisiol.*, 1906, vol. 3.
Schmidt (W. J.). — *Arch. f. Zellforsch.*, 1920, p. 269.
Schneider (K. C.). — Lehrbuch der vergleichenden Histologie der Tiere. Iena, 1902.
Schroeder (P.). — *Verh. Anat. Ges.*, 45e *Vers. in Königsberg*, 1937, p. 153.
Schwann. — Mikroskopische Untersuchungen über die Uebereinstimmung in der Struktur und dem Wachstum der Thiere und Pflanzen. Berlin, 1839.

Sollaud. — *C. R. Acad. Sc. Paris*, 1908, t. **147**, p. 536.
Spaeth (R. A.). — *Journ. exp. Zool.*, 1916, t. **20**, p. 193-215.
Stieda. — *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1865.
Stöhr (Jr.). — In *Handb. d. mikr. Anat., von Möllendorf*, 1928, Bd. 4. (Import. bibliogr.).
Stutinsky (S.). — Th. Méd. Paris, 1939.
Szczeny. — *Inaug. Dissert. Dorpat*, 1867 (d'après Stutinsky).
Tinel. — Le système nerveux végétatif. Paris, Masson, 1937.
Tusques (J.). — a) *C. R. Soc. Biol.*, 1939, t. **130**, p. 56.
Tusques (J.). — b) *C. R. Soc. Biol.*, 1939, t. **131**, p. 258.
Ungar (G.). — Th. Sc. Paris, 1934.
Veil (C.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1936, t. **122**, p. 657.
Veil (C.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1938, t. **127**. p. 44.
Veil (C.). — *J. de Physiol.*, 1939, t. **37**, p. 913-924.
Verne (J.). — Les pigments dans l'organisme animal. Paris, Doin éd., 1926.
Verne (J.). — Hypophyse et pigmentation. In « Régulations hormonales », Paris, Baillère éd., 1937.
Verne et Vilter (V.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. **119**, p. 1312.
Vilter (V.). — a) *C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. **110**, p. 1284.
Vlter (V.). — b) *C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. **110**, p. 1286.
Vilter (V.). — a) *C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. **62**.
Vilter (V.). — b) *C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. **62**, p. 280.
Vilter (V.). — c) *Annales de Thérapie biologique*, 1933, p. 523-533.
Vilter (V.). — *Bull. de la Soc. franç. de Dermato. et Syph.*, 1935.
Vilter (V.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1936, t. **123**, p. 1137.
Vilter (V.). — *Bull. de la Stat. Biol. d'Arcachon*, 1937, t. **34**, p. 61-136.
Vilter (V.). — a) Th. Sc. Paris, 1939 et *Arch. d'Anat., d'Histol. et d'Embryol.*, 1939, t. **26**, p. 1-252.
Vilter (V.). — b) *C. R. Soc. Biol.*, 1939, t. **130**, p. 388.
Virchow. — *Virchow's Arch.*, 1857, Bd. 6, p. 266.
Vulpian. — Leçons sur l'appareil vaso-moteur. Paris, 1875.
Williams (S. C.). — *J. exp. Zool.*, 1930, t. **57**, p. 145.
Wittich (von). — *Arch. f. Anat. u. Wiss. Medicin*, 1854.
Wolff. — *Zschr. Allg. Physiol.*, 1903, Bd. 3, Heft 3.

EXPLICATION DES FIGURES.

Planche I.

Fig. 1. — Nageoire de têtard d'*Alytes obstetricans* (D × 52).
Vue d'ensemble montrant l'origine apparente des nerfs du système rachidien.

Fig. 2. — Nageoire de têtard d'*Alytes obstetricans* (D × 100).
On aperçoit le réseau entre les nerfs.

Fig. 3. — Nageoire de têtard de *Rana temporaria* (D × 440).
Fibre myélinisée croisant un mélanocyte.
On aperçoit un noyau schwannien.

Fig. 4. — Nageoire de *Rana temporaria* (D × 100) (têtard).
Deux fibres myélinisées montrant, par une inégalité de l'imprégnation, comment on peut avoir l'illusion d'une innervation directe des mélanocytes.

Fig. 5. — Nageoire de têtard de *Rana temporaria* (D × 440).
Croisement de deux fibres myélinisées.

Planche II.

Fig. 6. — Nageoire de têtard de *Rana temporaria* (D × 1.000).
Illusion d'innervation directe d'un mélanocyte par arrêt artificiel de l'imprégnation. Un noyau schwannien est visible mais la gaîne de myéline ne l'est pas à ce niveau. Il s'agit, en réalité, d'une fibre myélinisée sensitive croisant un mélanocyte, comme dans les fig. 3 et 4.

Fig. 7. — Nageoire de têtard d'*Alytes obstetricans* (D × 440).
Quelques éléments d'un bouquet de terminaison de fibre myélinisée. Ces bouquets se terminent dans l'épiderme et non au contact de mélanocytes comme on pourrait en avoir parfois l'illusion.

Fig. 8. — Nageoire de têtard d'*Alytes obstetricans* (D × 500).
Un élément du bouquet terminal (le bouton terminal n'est pas exactement au point).

Fig. 9. — Nageoire de têtard d'*Alytes obstetricans* (D × 52).
Vue d'ensemble du réseau d'Asvadourova coloré au bleu de méthylène (coloration vitale), fixation au molybdate. Comparer avec les fig. 2, 11, 12 et 13.

Fig. 10. — Nageoire de têtard de *Pelodytes punctatus* (D × 100).
Réseau pigmentaire. Comparer comme la fig. 9.

Planche III.

Fig. 11. — Nageoire de têtard d'*Alytes obstetricans* (D × 440).
Le réseau nerveux entre les troncs nerveux.

Fig. 12. — Nageoire de têtard d'*Alytes obstetricans* (D × 160).

Fig. 13. — Nageoire de têtard d'*Alytes obstetricans* (D × 440).
Croisement d'un tronc nerveux. Carrefours sans « énergide ».

Fig. 14. — Nageoire de têtard d'*Alytes obstetricans* (D × 440).
Une énergide du réseau fortement imprégnée.

Planche IV.

Fig. 15. — Nageoire de têtard d'*Alytes obstetricans* (D × 440).
Trois énergides du neurosyncytium. Celles du haut sont au point ; celle du bas n'est pas au point et on devine au-dessus d'elle, une fibre myélinisée.

Fig. 16. — Nageoire de têtard d'*Alytes obstetricans* (D × 500).
Une énergide tripolaire, fortement imprégnée.

Fig. 17. — Nageoire de têtard de *Rana temporaria* (D × 500).
Une énergide du neurosyncytium. Les prolongements ne sont pas au point. Le noyau est bien visible.

Fig. 18. — Nageoire de têtard d'*Alytes obstetricans* (D × 500).
Deux énergides du réseau, exceptionnellement rapprochées. Rapports fortuits, de simple voisinage, avec un capillaire.

Fig. 19. — Nageoire de têtard d'*Alytes obstetricans* (D × 500).
Une énergide multipolaire et, exceptionnellement rapprochée, une énergide bipolaire (remarquer le cytoplasme).

Fig. 20. — Nageoire de têtard d'*Alytes obstetricans* (D × 500).
Une énergide à la « sortie » d'une fibre sympathique. La mise au point est faite sur l'énergide même : on voit le noyau et le nucléole. Croisement d'une fibre myélinisée.

Planche V.

Fig. 21. — Nageoire de têtard d'*Alytes obstetricans* (D × 100).
Rapports des éléments du réseau avec les troncs nerveux. Une fibre sympathique « sort » d'un tronc mixte et devient fibre du réseau.

Fig. 21 bis. — Nageoire de têtard d'*Alytes obstetricans* (D × 100).
Une fibre sympathique « sort » d'un tronc mixte.

Fig. 22. — Nageoire de têtard d'*Alytes obstetricans* (D × 500).
Départ d'une fibre du réseau ; au contact du tronc nerveux, une énergide.

Fig. 23. — Nageoire de *Triton vulgaris* (D × 500).
Une énergide du neurosyncytium interstitiel, bourrée de granulations et quadripolaire ; mauvaise mise au point des prolongements. Plusieurs fibrilles dans chaque fibre du réseau, contrairement à ce qu'on voit chez les Anoures.

Fig. 24. — Nageoire de têtard de *Xenopus Levis* (D × 500).
Un neurite isolé, d'origine rachidienne, seul représentant du neuromère. Le réseau n'est pas encore développé (deux jours après l'éclosion).

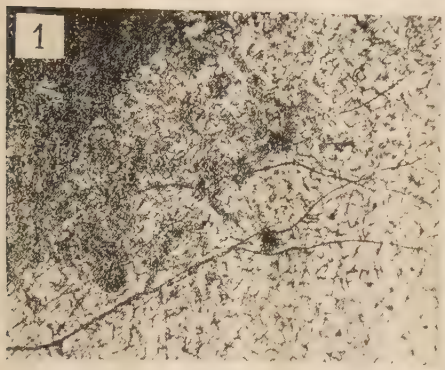
Fig. 25. — Nageoire de têtard de *Rana temporaria* (D × 440).
Croissance du réseau au cours de la régénération. Une énergide pousse un prolongement.

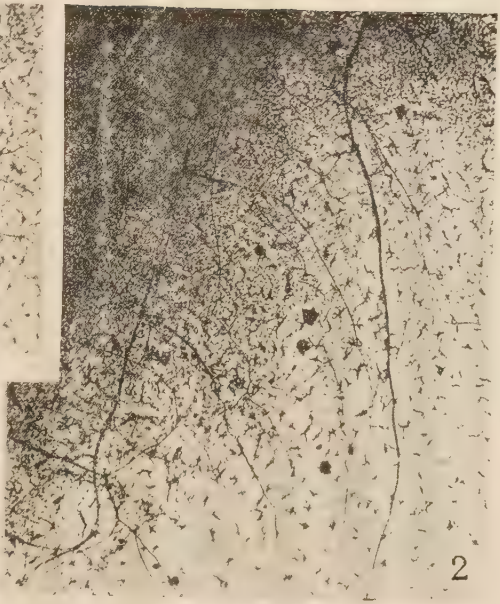
Fig. 26. — Nageoire d'*Alytes obstetricans* (D × 440).
Croissance du réseau au cours de la régénération. Trois énergides sont exceptionnellement rapprochées.

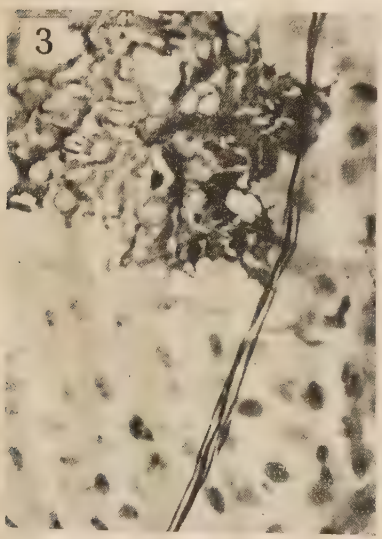
Planche VI.

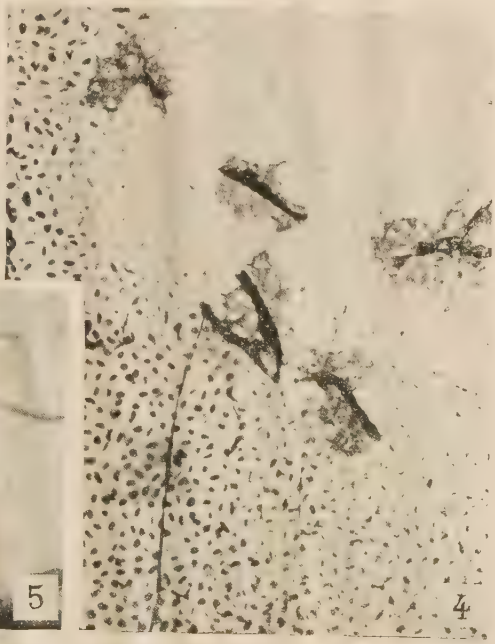
Fig. 27. — Nageoire de têtard d'*Alytes obstetricans* (D × 440).
Régénération du réseau : à droite, tronc nerveux ; énergide primitive bien au point, continuant une fibre sympathique. A gauche : énergide qui s'est éloignée du tronc nerveux.

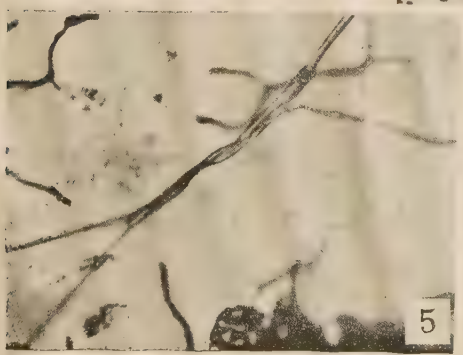
Fig. 28. — Nageoire de têtard d'*Alytes obstetricans* régénérée (D × 48)
Arrêt brusque de toute innervation au contact de la zone hyperpigmentaire. (Un mois après amputation).


1

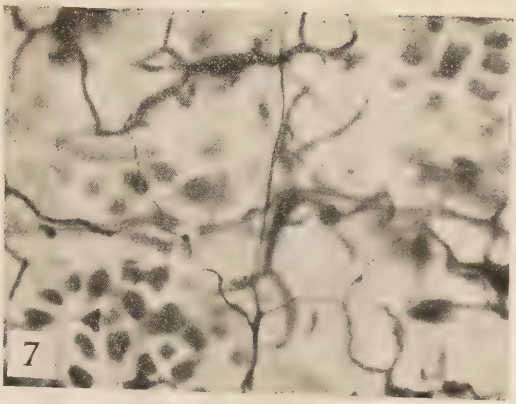

2

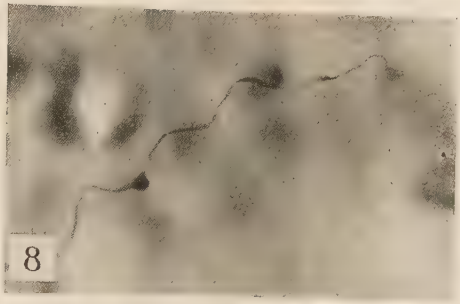

3


4

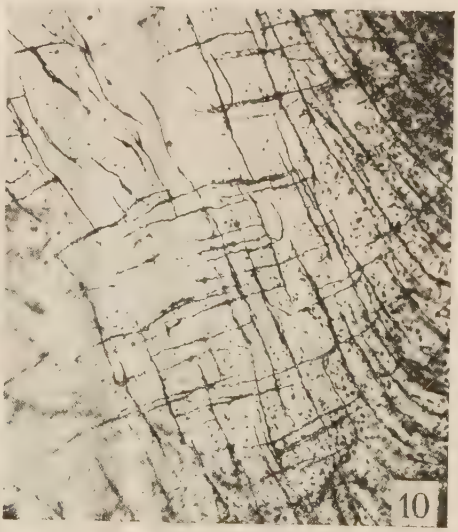

5

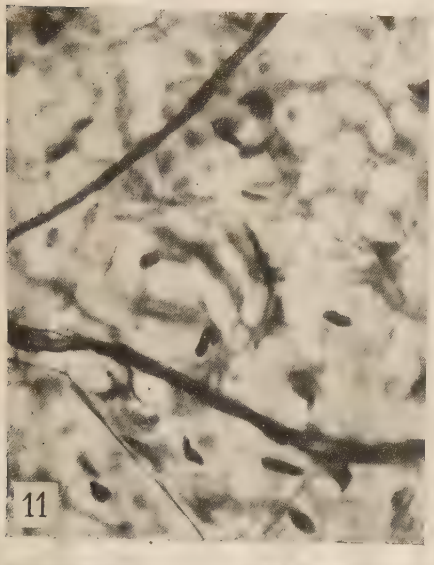
6


7

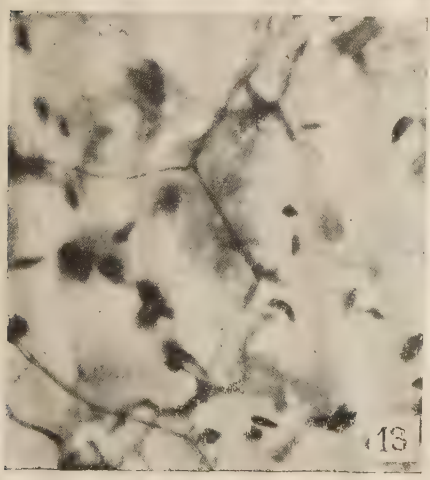

8

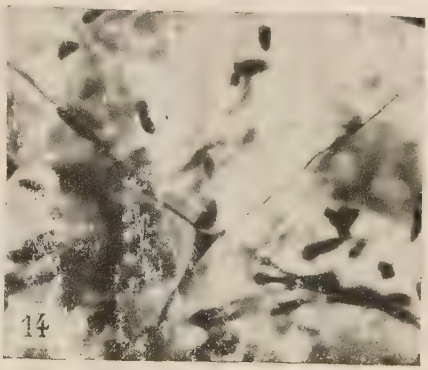
9

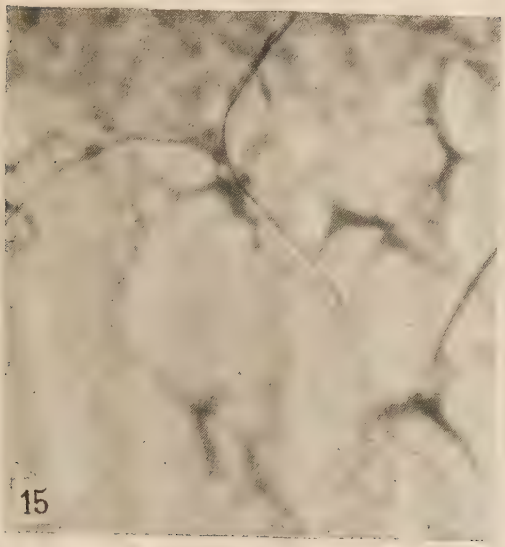

10

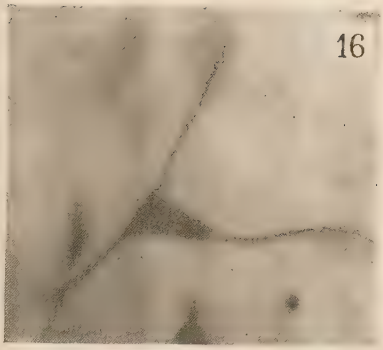

11

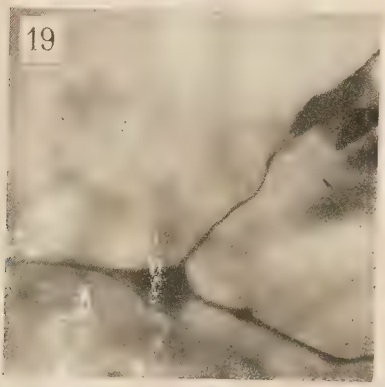
12


13

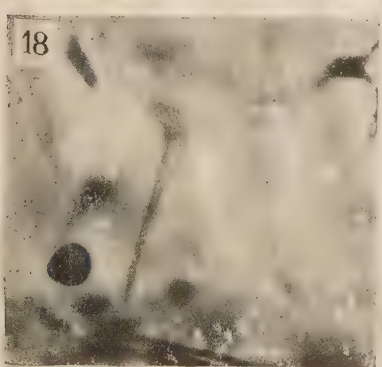

14

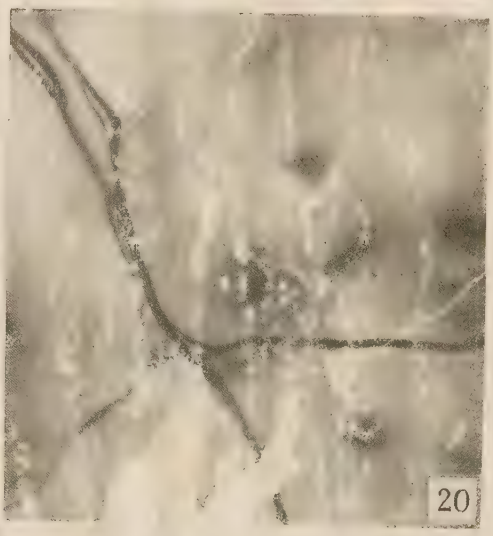

15

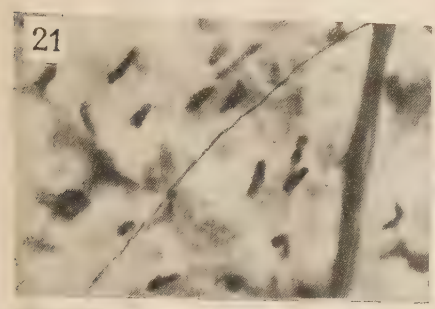

16

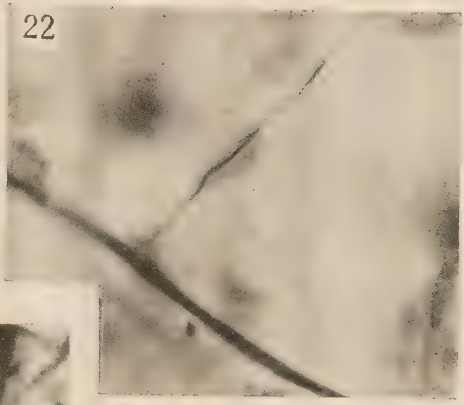

19

17


18


20

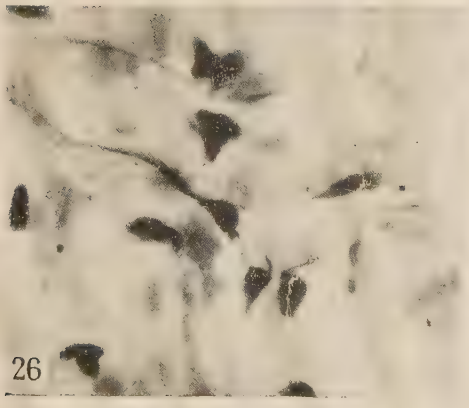

21

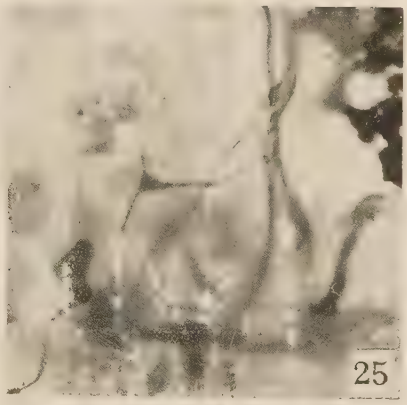

22

23

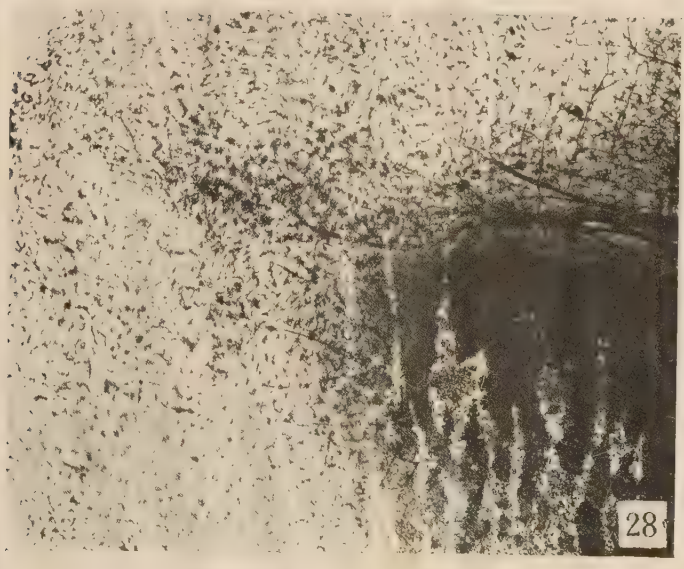
21
bis

24


26


25

27


28

DEUXIÈME THÈSE.

Propositions données par la Faculté :

1° **L'origine des Mammifères.**

2° **Biochimie des hormones cortico-surrénales.**

Vu et approuvé :
Marseille, le 4 Juin 1943.
Le Doyen de la Faculté des Sciences :
Signé : GEORGES CORROY.

Vu et permis d'imprimer :
Aix, le 8 Juin 1943.
Le Recteur de l'Académie d'Aix-Marseille :
Signé : PIERRE MARTINO.

Imprimerie M. Declume (31.2160) Lons-le-Saunier (Jura).
Avril 1949 « Dépôt légal 2e trimestre 1949, n° 3773 ». — (1959-48-150).